N°58 - MAI 2014

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

Semper LUXEMBOURG

DOSSIER
Women's Health

EXPERT DU MOIS

Dr Ginter

HISTOIRE
Une Conférence de médecine militaire à Luxembourg en 1938

CONNEXIONS
Fondation Follereau Luxembourg

EVASION
L'Alsace, pays des châteaux forts

AVANTAGES Semper LUXEMBOURG

Gagnez des livres Dexter fait son cinéma, de Jeff Lindsay, L'immeuble des femmes qui ont renoncé aux hommes, de Karine Lambert.

Roche

Herceptin SC available in Luxembourg as of April 2014

Herceptin® SC

Overwhelmingly preferred by patients *1

Administer Herceptin, the standard of care, in just 2 to 5 minutes[2]

R. E. : Dr Chr. Lenaerts - Br 977 - 31/03/2014

* The PrefHer trial evaluated the patient preference of the SC route of administration vs the IV route of administration. Main reasons of patient's preferences were: Time saving, Less pain / discomfort / side effects and problems with IV administration.

1. Pivot et al. Lancet Oncol 2013;14(10): 962-70.
2. Ismael et al. Lancet Oncol 2012;13(9): 869-78.

Herceptin® SC
trastuzumab
subcutaneous

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT Herceptin 600 mg/5 mL solution for injection **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** One vial of 5 mL contains 600 mg of trastuzumab, a humanised IgG1 monoclonal antibody produced by mammalian (Chinese hamster ovary) cell suspension culture and purified by affinity and ion exchange chromatography including specific viral inactivation and removal procedures. **PHARMACEUTICAL FORM** Solution for injection Clear to opalescent solution, colourless to yellowish. **Therapeutic indications** Breast cancer *Metastatic breast cancer* Herceptin is indicated for the treatment of adult patients with HER2 positive metastatic breast cancer (MBC): as monotherapy for the treatment of those patients who have received at least two chemotherapy regimens for their metastatic disease. Prior chemotherapy must have included at least an anthracycline and a taxane unless patients are unsuitable for these treatments. Hormone receptor positive patients must also have failed hormonal therapy, unless patients are unsuitable for these treatments. In combination with paclitaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease and for whom an anthracycline is not suitable. In combination with docetaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease. In combination with an aromatase inhibitor for the treatment of postmenopausal patients with hormone-receptor positive MBC, not previously treated with trastuzumab. *Early breast cancer* Herceptin is indicated for the treatment of adult patients with HER2 positive early breast cancer (EBC). Following surgery, chemotherapy (neoadjuvant or adjuvant) and radiotherapy (if applicable) . Following adjuvant chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide, in combination with paclitaxel or docetaxel. In combination with adjuvant chemotherapy consisting of docetaxel and carboplatin. In combination with neoadjuvant chemotherapy followed by adjuvant Herceptin therapy, for locally advanced (including inflammatory) disease or tumours > 2 cm in diameter. Herceptin should only be used in patients with metastatic or early breast cancer whose tumours have either HER2 overexpression or HER2 gene amplification as determined by an accurate and validated assay. **Posology and method of administration** HER2 testing is mandatory prior to initiation of therapy. Herceptin treatment should only be initiated by a physician experienced in the administration of cytotoxic chemotherapy and should be administered by a healthcare professional only. It is important to check the product labels to ensure that the correct formulation (intravenous or subcutaneous fixed dose) is being administered to the patient, as prescribed. Herceptin subcutaneous formulation is not intended for intravenous administration and should be administered via a subcutaneous injection only. Limited information is currently available on switches from one formulation to the other. In order to prevent medication errors it is important to check the vial labels to ensure that the drug being prepared and administered is Herceptin (trastuzumab) and not trastuzumab emtansine. Posology The recommended dose for Herceptin subcutaneous formulation is 600 mg/5 mL irrespective of the patient's body weight. No loading dose is required. This dose should be administered subcutaneously over 2-5 minutes every three weeks. In the pivotal trial (BO22227) Herceptin subcutaneous formulation was administered in the neoadjuvant/adjuvant setting in patients with early breast cancer. The preoperative chemotherapy regimen consisted of docetaxel (75 mg/m²) followed by FEC (5FU, epirubicin and cyclophosphamide) at a standard dose. *Duration of treatment* Patients with MBC should be treated with Herceptin until progression of disease. Patients with EBC should be treated with Herceptin for 1 year or until disease recurrence, whichever occurs first; extending treatment in EBC beyond one year is not recommended. *Dose reduction* No reductions in the dose of Herceptin were made during clinical trials. Patients may continue therapy during periods of reversible, chemotherapy-induced myelosuppression but they should be monitored carefully for complications of neutropenia during this time. Refer to the Summary of Product Characteristics (SmPC) for paclitaxel, docetaxel or aromatase inhibitor for information on dose reduction or delays. If left ventricular ejection fraction (LVEF) drops ≥ 10 ejection fraction (EF) points from baseline AND to below 50 %, treatment should be suspended and a repeat LVEF assessment performed within approximately 3 weeks. If LVEF has not improved, or declined further, or symptomatic congestive heart failure (CHF) has developed, discontinuation of Herceptin should be strongly considered, unless the benefits for the individual patient are deemed to outweigh the risks. All such patients should be referred for assessment by a cardiologist and followed up. *Missed doses* If the patient misses a dose of Herceptin subcutaneous formulation, it is recommended to administer the next 600 mg dose (i.e. the missed dose) as soon as possible. The interval between consecutive Herceptin subcutaneous formulation administrations should not be less than three weeks. *Special populations* Dedicated pharmacokinetic studies in older people and those with renal or hepatic impairment have not been carried out. In a population pharmacokinetic analysis, age and renal impairment were not shown to affect trastuzumab disposition. *Paediatric population* There is no relevant use of Herceptin in the paediatric population. Method of administration The 600 mg dose should be administered as a subcutaneous injection only over 2-5 minutes. The injection site should be alternated between the left and right thigh. New injections should be given at least 2.5 cm from the old site and never into areas where the skin is red, bruised, tender, or hard. During the treatment course with Herceptin subcutaneous formulation other medicinal products for subcutaneous administration should preferably be injected at different sites. Patients should be observed for six hours after the first injection and for two hours after subsequent injections for signs or symptoms of administration-related reactions. **Contraindications** Hypersensitivity to trastuzumab, murine proteins, hyaluronidase or to any of the other excipients. Severe dyspnoea at rest due to complications of advanced malignancy or requiring supplementary oxygen therapy. **Undesirable effects.** Summary of the safety profile. Amongst the most serious and/or common adverse reactions reported in Herceptin usage (intravenous and subcutaneous formulations) to date are cardiac dysfunction, administration-related reactions, haematotoxicity (in particular neutropenia), infections and pulmonary adverse reactions. The safety profile of Herceptin subcutaneous formulation (evaluated in 298 and 297 patients treated with the intravenous and subcutaneous formulations respectively) from the pivotal trial in EBC was overall similar to the known safety profile of the intravenous formulation. Severe adverse events (defined according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE grade ≥3) version 3.0) were equally distributed between both Herceptin formulations (52.3 % versus 53.5 % in the intravenous formulation versus subcutaneous formulation respectively). Some adverse events / reactions were reported with a higher frequency for the subcutaneous formulation: *Serious adverse events* (most of which were identified because of in-patient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation): 14.1 % for the intravenous formulation versus 21.5 % for the subcutaneous formulation. The difference in SAE rates between formulations was mainly due to infections with or without neutropenia (4.4 % versus 8.1 %) and cardiac disorders (0.7 % versus 1.7 %); *Post-operative wound infections* (severe and/or serious): 1.7 % versus 3.0 % for the intravenous formulation versus subcutaneous formulation, respectively; *Administration-related reactions*: 37.2 % versus 47.8 % for the intravenous formulation versus subcutaneous formulation, respectively; *Hypertension:* 4.7 % versus 9.8 % for the intravenous formulation versus subcutaneous formulation respectively. List of adverse reactions with the intravenous formulation In this section, the following categories of frequency have been used: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. The following are adverse reactions that have been reported in association with the use of intravenous Herceptin alone or in combination with chemotherapy in pivotal clinical trials (N = 8386) and in the post-marketing setting. All the terms included are based on the highest percentage seen in pivotal clinical trials. *Infections and infestations:* Infection Very common, +Pneumonia Common, Neutropenic sepsis Common, Cystitis Common, Herpes zoster Common, Influenza Common, Nasopharyngitis Common, Sinusitis Common, Skin infection Common, Rhinitis Common, Upper respiratory tract infection Common, Urinary tract infection Common, Erysipelas Common, Cellulitis Common, Sepsis uncommon *Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. Cysts and polyps):* Malignant neoplasm progression Not known Neoplasm progression Not known, *Blood and lymphatic system disorders:* Febrile neutropenia Very common, Anaemia Very common, Neutropenia Very common, White blood cell count decreased/leukopenia Very common , Thrombocytopenia Common, Hypoprothrombinaemia Not known , *Immune system disorders:* Hypersensitivity Common, +Anaphylactic reaction Not known, +Anaphylactic shock Not known, *Metabolism and nutrition disorders:* Weight decreased/Weight loss Common, Anorexia Common, Hyperkalaemia Not known. *Psychiatric disorders:* Anxiety Common, Depression Common, Insomnia Common, Thinking abnormal Common *Nervous system disorders:* [1]Tremor Very common, Dizziness Very common, Headache Very common, Peripheral neuropathy Common, Paraesthesia Common, Hypertonia Common, Somnolence Common, Dysgeusia Common, Ataxia Common, Paresis Rare, Brain oedema Not known *Eye disorders:* Conjunctivitis Very Common, Lacrimation increased Very Common, Dry eye Common, Papilloedema Not known, Retinal hemorrhage Not known, *Ear and Labyrinth Disorders:* Deafness Uncommon, *Cardiac disorders:* [1]Blood pressure decreased Very common, [1]Blood pressure increased Very common, [1]Heart beat irregular Very common, [1]Palpitation Very common, [1]Cardiac flutter Very common, Ejection fraction decreased* Very common, +Cardiac failure (congestive) Common, +[1]Supraventricular tachyarrhythmia Common, Cardiomyopathy Common, , Pericardial effusion Uncommon, Cardiogenic shock Not known, Pericarditis Not known, Bradycardia Not known, Gallop rhythm present Not known *Vascular disorder:* Hot flush Very Common, +[1]Hypotension Common, Vasodilatation Common *Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:* +[1]Wheezing Very common, +Dyspnoea Very common, Cough Very Common, Epistaxis Very common, Rhinorrhoea Very common, Asthma Common, Lung disorder Common, Pharyngitis Common, +Pleural effusion Uncommon, Pneumonitis Rare, +Pulmonary fibrosis Not known, +Respiratory distress Not known, +Respiratory failure Not known, +Lung infiltration Not Known, +Acute pulmonary oedema Not known, +Acute respiratory distress syndrome Not known, +Bronchospasm Not known, +Hypoxia Not known, +Oxygen saturation decreased Not known, Laryngeal oedema Not known, Orthopnoea Not known, Pulmonary oedema Not known *Gastrointestinal disorders:* Diarrhoea Very common, Vomiting Very common, Nausea Very common, [1] Lip swelling Very common, Abdominal pain Very common, Pancreatitis Common, Dyspepsia Very common, Haemorrhoids Common, Constipation Very common, Dry mouth Common *Hepatobiliary disorders:* Hepatocellular Injury Common, Hepatitis Common, Liver tenderness Common, Jaundice Rare, Hepatic failure Not known, *Skin and subcutaneous disorders:* Erythema Very common, Rash Very common, [1]Swelling face Very common, Acne Common, Alopecia Very common, Nail disorder Very common, Dry skin Common, Ecchymosis Common, Hyperhydrosis Common, Maculopapular rash Common, Pruritus Common, Onychoclasis Common, Dermatitis Common, Urticaria Uncommon, Angioedema Not known *Musculoskeletal and connective tissue disorders:* Arthralgia Very common, [1]Muscle tightness Very common, Myalgia Very common, Arthritis Common, Back pain Common, Bone pain Common, Muscle spasms Common, Neck pain Common, Pain in extremity Common *Renal and urinary disorders:* Renal disorders Common, Glomerulonephritis membranous Not known, Glomerulonephropathy Not known, Renal failure Not known *Pregnancy, puerperium and perinatal conditions:* Oligohydramnios Not known *Reproductive system and breast disorders:* Breast inflammation /Mastitis Common *General disorders and administration site conditions:* Asthenia Very common, Chest pain Very common, Chills Very common, Fatigue Very common, Influenza-like symptoms Very common, Infusion related reaction Very common, Pain Very common , Pyrexia Very common, Peripheral oedema Common , Malaise Common, Mucosal inflammation Very common, Œdema Common *Injury, poisoning and procedural complications:* Contusion Common. + Denotes adverse reactions that have been reported in association with a fatal outcome. ([1] Denotes adverse reactions that are reported largely in association with administration-related reactions. Specific percentages for these are not available. * Observed with combination therapy following anthracyclines and combined with taxanes.) Description of selected adverse reactions. *Cardiac dysfunction:* Congestive heart failure (NYHA II-IV) is a common adverse reaction to Herceptin. It has been associated with a fatal outcome. Signs and symptoms of cardiac dysfunction such as dyspnoea, orthopnoea, increased cough, pulmonary oedema, S3 gallop, or reduced ventricular ejection fraction, have been observed in patients treated with Herceptin. In 3 pivotal EBC clinical trials of adjuvant intravenous Herceptin given in combination with chemotherapy, the incidence of grade 3/4 cardiac dysfunction (specifically symptomatic congestive heart failure) was similar in patients who were administered chemotherapy alone (ie did not receive Herceptin) and in patients who were administered Herceptin sequentially to a taxane (0.3-0.4 %). The rate was highest in patients who were administered Herceptin concurrently with a taxane (2.0 %). In the neoadjuvant setting, the experience of concurrent administration of Herceptin and low dose anthracycline regimen is limited. When Herceptin was administered after completion of adjuvant chemotherapy NYHA class III-IV heart failure was observed in 0.6 % of patients in the one-year arm after a median follow-up of 12 months. After a median follow-up of 8 years the incidence of severe CHF (NYHA III & IV) following 1 year of Herceptin therapy (combined analysis of the two Herceptin treatment arms) was 0.89 %, and the rate of mild symptomatic and asymptomatic left ventricular dysfunction was 6.35 %. Reversibility of severe CHF (defined as a sequence of at least two consecutive LVEF values ≥50 % after the event) was evident for 70 % of Herceptin-treated patients. Reversibility of mild symptomatic and asymptomatic left ventricular dysfunction was demonstrated for 83.1 % of Herceptin-treated patients. Approximately 10 % of cardiac endpoints occurred after completion of Herceptin. In the pivotal metastatic trials of intravenous Herceptin, the incidence of cardiac dysfunction varied between 9 % and 12 % when it was combined with paclitaxel compared with 1 % – 4 % for paclitaxel alone. For monotherapy, the rate was 6 % – 9 %. The highest rate of cardiac dysfunction was seen in patients receiving Herceptin concurrently with anthracycline/cyclophosphamide (27 %), significantly higher than for anthracycline/cyclophosphamide alone (7 % – 10 %). In a subsequent trial with prospective monitoring of cardiac function, the incidence of symptomatic CHF was 2.2 % in patients receiving Herceptin and docetaxel, compared with 0 % in patients receiving docetaxel alone. Most of the patients (79 %) who developed cardiac dysfunction in these trials experienced an improvement after receiving standard treatment for CHF. *Administration related reactions/hypersensitivity:* Administration related reactions (ARRs)/hypersensitivity reactions such as chills and/or fever, dyspnoea, hypotension, wheezing, bronchospasm, tachycardia, reduced oxygen saturation, respiratory distress, rash, nausea, vomiting and headache were seen in Herceptin clinical trials. The rate of ARRs of all grades varied between studies depending on the indication, the data collection methodology, and whether trastuzumab was given concurrently with chemotherapy or as monotherapy. Anaphylactoid reactions have been observed in isolated cases. *Haematotoxicity:* Febrile neutropenia occurred very commonly. Commonly occurring adverse reactions included anaemia, leukopenia, thrombocytopenia and neutropenia. The frequency of occurrence of hypoprothrombinemia is not known. The risk of neutropenia may be slightly increased when trastuzumab is administered with docetaxel following anthracycline therapy. *Pulmonary events:*Severe pulmonary adverse reactions occur in association with the use of Herceptin and have been associated with a fatal outcome. These include, but are not limited to, pulmonary infiltrates, acute respiratory distress syndrome, pneumonia, pneumonitis, pleural effusion, respiratory distress, acute pulmonary oedema and respiratory insufficiency. Description of selected adverse reactions with the subcutaneous formulation. *Administration-related reactions:* In the pivotal trial, the rate of all grade ARRs was 37.2 % with the Herceptin intravenous formulation and 47.8 % with the Herceptin subcutaneous formulation; severe grade 3 reactions were reported in 2.0 % and 1.7 % of the patients, respectively; no severe grade 4 or 5 reactions were observed. All of the severe ARRs with the Herceptin subcutaneous formulation occurred during concurrent administration with chemotherapy. The most frequent severe reaction was drug hypersensitivity. The systemic reactions included hypersensitivity, hypotension, tachycardia, cough, and dyspnoea. The local reactions included erythema, pruritus, oedema and rash at the site of the injection. *Infections:* The rate of severe infections (NCI CTCAE grade ≥3) was 5.0 % versus 7.1 %, in the Herceptin intravenous formulation arm and the Herceptin subcutaneous formulation arm respectively. The rate of serious infections (most of which were identified because of in-patient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation) was 4.4 % in the Herceptin intravenous formulation arm and 8.1 % in the Herceptin subcutaneous formulation arm. The difference between formulations was mainly observed during the adjuvant treatment phase (monotherapy) and was mainly due to postoperative wound infections, but also to various other infections such as respiratory tract infections, acute pyelonephritis and sepsis. They resolved within a mean of 13 days in the Herceptin intravenous treatment arm and a mean of 17 days in the Herceptin subcutaneous treatment arm. *Hypertensive events:* In the pivotal trial BO22227, there were more than twice as many patients reporting all grade hypertension with the Herceptin subcutaneous formulation (4.7 % versus 9.8 % in the intravenous and subcutaneous formulations respectively), with a greater proportion of patients with severe events (NCI CTCAE grade ≥3) <1 % versus 2.0 % the intravenous and subcutaneous formulations respectively. All but one patient who reported severe hypertension had a history of hypertension before they entered the study. Some of the severe events occurred on the day of the injection. *Immunogenicity:* In the neoadjuvant-adjuvant setting, 7.1% of patients treated with Herceptin intravenous formulation and 14.6 % of patients treated with Herceptin subcutaneous formulation developed antibodies against trastuzumab (regardless of antibody presence at baseline). 15.3 % of patients treated with Herceptin subcutaneous formulation developed antibodies against the excipient hyaluronidase (rHuPH20). The clinical relevance of these antibodies is not known. However the pharmacokinetics, efficacy (determined by pathological Complete Response [pCR]) and safety of Herceptin intravenous formulation and Herceptin subcutaneous formulation did not appear to be adversely affected by these antibodies. Reporting of suspected adverse reactions. Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed here below. België/Belgique Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten/Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Afdeling Vigilantie - Division Vigilance EUROSTATION II, Place Victor Hortaplein, 40/ 40 - B-1060 Brussel/ Bruxelles Website: www.fagg.be/ Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. Luxembourg, Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Roche Registration Limited 6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW United Kingdom **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** EU/1/00/145/002 **DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION** Date of first authorisation: 28 August 2000 Date of latest renewal: 28 August 2010 **DATE OF REVISION OF THE TEXT 20/02/2014. Delivery**: on medical prescription. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu. R.E. Dr. C. Lenaerts. 2014- BR 964 31/03/2014

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT: Herceptin 150 mg powder for concentrate for solution for infusion-**QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** One vial contains 150 mg of trastuzumab, a humanised IgG1 monoclonal antibody produced by mammalian (Chinese hamster ovary) cell suspension culture and purified by affinity and ion exchange chromatography including specific viral inactivation and removal procedures. The reconstituted Herceptin solution contains 21 mg/mL of trastuzumab. **PHARMACEUTICAL FORM:** Powder for concentrate for solution for infusion. White to pale yellow lyophilised powder. **Therapeutic indications:** Breast cancer :Metastatic breast cancer.Herceptin is indicated for the treatment of adult patients with HER2positive metastatic breast cancer (MBC):- as monotherapy for the treatment of those patients who have received at least two chemotherapy regimens for their metastatic disease. Prior chemotherapy must have included at least an anthracycline and a taxane unless patients are unsuitable for these treatments. Hormone receptor positive patients must also have failed hormonal therapy, unless patients are unsuitable for these treatments.-in combination with paclitaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease and for whom an anthracycline is not suitable.- in combination with docetaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease.-in combination with an aromatase inhibitor for the treatment of postmenopausal patients with hormone-receptor positive MBC, not previously treated with trastuzumab. Early breast cancer Herceptin is indicated for the treatment of adult patients with HER2 positive early breast cancer (EBC) - following surgery, chemotherapy (neoadjuvant or adjuvant) and radiotherapy (if applicable), - following adjuvant chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide, in combination with paclitaxel or docetaxel, -in combination with adjuvant chemotherapy consisting of docetaxel and carboplatin, - in combination with neoadjuvant chemotherapy followed by adjuvant Herceptin therapy, for locally advanced (including inflammatory) disease or tumours > 2 cm in diameter. Herceptin should only be used in patients with metastatic or early breast cancer whose tumours have either HER2 overexpression or HER2 gene amplification as determined by an accurate and validated assay. **Posology and method of administration**HER2 testing is mandatory prior to initiation of therapy. Herceptin treatment should only be initiated by a physician experienced in the administration of cytotoxic chemotherapy and should be administered by a healthcare professional only. It is important to check the product labels to ensure that the correct formulation (intravenous or subcutaneous fixed dose) is being administered to the patient, as prescribed. Herceptin intravenous formulation is not intended for subcutaneous administration and should be administered via an intravenous infusion only. Limited information is currently available on switches from one formulation to the other. In order to prevent medication errors it is important to check the vial labels to ensure that the drug being prepared and administered is Herceptin (trastuzumab) and not trastuzumab emtansine. MBC *Three-weekly schedule* The recommended initial loading dose is 8 mg/kg body weight. The recommended maintenance dose at three-weekly intervals is 6 mg/kg body weight, beginning three weeks after the loading dose. *Weekly schedule* The recommended initial loading dose of Herceptin is 4 mg/kg body weight. The recommended weekly maintenance dose of Herceptin is 2 mg/kg body weight, beginning one week after the loading dose. *Administration in combination with paclitaxel or docetaxel* In the pivotal trials (H0648g, M77001), paclitaxel or docetaxel was administered the day following the first dose of Herceptin (for dose, see the Summary of Product Characteristics (SmPC) for paclitaxel or docetaxel) and immediately after the subsequent doses of Herceptin if the preceding dose of Herceptin was well tolerated. *Administration in combination with an aromatase inhibitor* In the pivotal trial (BO16216) Herceptin and anastrozole were administered from day 1. There were no restrictions on the relative timing of Herceptin and anastrozole at administration (for dose, see the SmPC for anastrozole or other aromatase inhibitors).EBC *Three-weekly and weekly schedule* As a three-weekly regimen the recommended initial loading dose of Herceptin is 8 mg/kg body weight. The recommended maintenance dose of Herceptin at three-weekly intervals is 6 mg/kg body weight, beginning three weeks after the loading dose. As a weekly regimen (initial loading dose of 4 mg/kg followed by 2 mg/kg every week) concomitantly with paclitaxel following chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. Breast cancer (MBC and EBC) *Duration of treatment* Patients with MBC should be treated with Herceptin until progression of disease. Patients with EBC should be treated with Herceptin for 1 year or until disease recurrence, whichever occurs first: extending treatment in EBC beyond one year is not recommended *Dose reduction* No reductions in the dose of Herceptin were made during clinical trials. Patients may continue therapy during periods of reversible, chemotherapy-induced myelosuppression but they should be monitored carefully for complications of neutropenia during this time. Refer to the SmPC for paclitaxel, docetaxel or aromatase inhibitor for information on dose reduction or delays. If left ventricular ejection fraction (LVEF) drops ≥ 10 ejection fraction (EF) points from baseline AND to below 50 %, treatment should be suspended and a repeat LVEF assessment performed within approximately 3 weeks. If LVEF has not improved, or declined further, or symptomatic congestive heart failure (CHF) has developed discontinuation of Herceptin should be strongly considered, unless the benefits for the individual patient are deemed to outweigh the risks. All such patients should be referred for assessment by a cardiologist and followed up. *Missed doses* If the patient misses a dose of Herceptin by one week or less, then the usual maintenance dose (weekly regimen: 2 mg/kg; three-weekly regimen: 6 mg/kg) should be given as soon as possible. Do not wait until the next planned cycle. Subsequent maintenance doses (weekly regimen: 2 mg/ kg; three-weekly regimen: 6 mg/kg respectively) should then be given according to the previous schedule. If the patient misses a dose of Herceptin by more than one week, a re-loading dose of Herceptin should be given over approximately 90 minutes (weekly regimen: 4 mg/kg; three-weekly regimen: 8 mg/kg). Subsequent Herceptin maintenance doses (weekly regimen: 2 mg/kg; three-weekly regimen 6 mg/kg respectively) should then be given (weekly regimen: every week; three-weekly regimen every 3 weeks) from that point. *Special populations* Dedicated pharmacokinetic studies in older people and those with renal or hepatic impairment have not been carried out. In a population pharmacokinetic analysis, age and renal impairment were not shown to affect trastuzumab disposition. *Paediatric population* There is no relevant use of Herceptin in the paediatric population. *Method of administration:* Herceptin loading dose should be administered as a 90-minute intravenous infusion. Do not administer as an intravenous push or bolus. Herceptin intravenous infusion should be administered by a health-care provider prepared to manage anaphylaxis and an emergency kit should be available. Patients should be observed for at least six hours after the start of the first infusion and for two hours after the start of the subsequent infusions for symptoms like fever and chills or other infusion-related symptoms. Interruption or slowing the rate of the infusion may help control such symptoms. The infusion may be resumed when symptoms abate. If the initial loading dose was well tolerated, the subsequent doses can be administered as a 30-minute infusion. **Contraindications:** Hypersensitivity to trastuzumab, murine proteins, or to any of the excipients. Severe dyspnoea at rest due to complications of advanced malignancy or requiring supplementary oxygen therapy. **Undesirable effects:** Amongst the most serious and/or common adverse reactions reported in Herceptin usage (intravenous and subcutaneous formulations) to date are cardiac dysfunction, infusion-related reactions, haematotoxicity (in particular neutropenia), infections and pulmonary adverse reactions. In this section, the following categories of frequency have been used: very common (³1/10), common (³1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000) , very rare (<1/10,000) , not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. Presented in table 1 are adverse reactions that have been reported in association with the use of intravenous Herceptin alone or in combination with chemotherapy in pivotal clinical trials and in the post-marketing setting.. All the terms included are based on the highest percentage seen in pivotal clinical trials. Table 1 Undesirable Effects Reported with Intravenous Herceptin Monotherapy or in Combination with Chemotherapy in Pivotal Clinical Trials (N = 8386) and in Post-Marketing*Infections and infestations:* Infection Very common, +Pneumonia Common, Neutropenic sepsis Common, Cystitis Common, Herpes zoster Common, Influenza Common, Nasopharyngitis Common, Sinusitis Common, Skin infection Common, Rhinitis Common, Upper respiratory tract infection Common, Urinary tract infection Common, Erysipelas Common, Cellulitis Common, Sepsis uncommon *Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. Cysts and polyps)* Malignant neoplasm progression not known Neoplasm progression not known, *Blood and lymphatic system disorders* Febrile neutropenia Very common, Anemia Very common,Neutropenia Very common, White blood cell count decreased/leukopenia Very common, Thrombocytopenia Common, Hypoprothrombinemia Not known , *Immune system disorders* Hypersensitivity Common, +Anaphylactic reaction Not known, +Anaphylactic shock Not known *Metabolism and nutrition disorders* Weight decreased/Weight loss Common , Anorexia Common, Hyperkalaemia Not known *Psychiatric disorders* Anxiety Common, Depression Common, Insomnia Common, Thinking abnormal Common *Nervous system disorders* 1Tremor Very common, Dizziness Very common, Headache Very common, Peripheral neuropathy Common, Paraesthesia Common, Hypertonia Common, Somnolence Common, Dysgeusia Common, Ataxia Common, Paresis Rare, Brain oedema Not known *Eye disorders* Conjunctivitisn Very Common, , Lacrimation increased Very common, Dry eye Common, Papilloedema Not known, Retinal Hemorrhage Not known *Ear and labyrinth disorders* Deafness Uncommon, *Cardiac disorders* 1 Blood pressure decreased Very common, 1 Blood pressure increased Very common, 1 Heart beat irregular Very common, 1Palpitation Very common, , 1Cardiac flutter Very common, Ejection fraction decreased* Very common +Cardiac failure (congestive) Common, +1Supraventricular tachyarrhythmia Common, Cardiomyopathy Common, , Pericardial effusion Uncommon, Cardiogenic shock Not known, Pericarditis Not known, Bradycardia Not known, Gallop rhythm present Not known *Vascular disorders* Hot flush Very Common, +1Hypotension Common, Vasodilatation Common *Respiratory, thoracic and mediastinal disorders,* +1Wheezing Very common, +Dyspnoea Very common, Cough Very common, Epistaxis Very common, Rhinorrhoea Very common, Asthma Common, Lung disorders Common, Pharyngitis Common, +Pleural effusion Uncommon , Pneumonitis Rare, +Pulmonary fibrosis Not known, +Respiratory distress Not known, +Respiratory failure Not known, +Lung infiltration Not known, +Acute respiratory distress syndrome Not known, +Acute pulmonary oedema Not known, +Bronchospasm Not known, +Hypoxia Not known, + Oxygen saturation decreased Not known, Laryngeal oedema Not known, Orthopnoea Not known, Pulmonary oedema Not known *Gastrointestinal disorders* Diarrhoea Very common, Vomiting Very common, Nausea Very common, 1 Lip swelling Very common, Abdominal pain Very common, Dyspepsia Very common, Constipation Very common, Pancreatitis Common, Haemorrhoids Common, Dry mouth Common *Hepatobiliary disorders* Hepatocellular injury Common, Hepatitis Common, Liver tenderness Common, Jaundice Rare, Hepatic failure Not known, *Skin and subcutaneous tissue disorders* Erythema Very common, Rash Very common, 1Swelling face Very common, Alopecia Very common, Nail disorder Very common, Acne Common, Dry skin Common, Ecchymosis Common, Hyperhydrosis Common, Maculopapular rash Common, Pruritus Common, Onychoclasis Common, Dermatitis Common, Urticaria Uncommon, Angioedema Not known, *Musculoskeletal and connective tissue disorders* Arthralgia Very common, 1Muscle tightness Very common, Myalgia Very common, Arthritis Common, Back pain Common, Bone pain Common, Muscle spasms Common, Neck Pain Common, Pain in extremity Common *Renal and urinary disorders* Renal disorders Common, Glomerulonephritis membranous Not known, Glomerulonephropathy Not known, Renal failure Not known *Pregnancy, puerperium and perinatal conditions* Oligohydramnios Not known *Reproductive system and breast disorders* Breast inflammation /Mastitis Common *General disorders and administration site conditions* Asthenia Very common, Chest pain Very common, Chills Very common, Fatigue Very common, Influenza-like symptoms Very common, Infusion related reaction Very common, Pain Very common , Pyrexia Very common, Mucosal inflammation Very common,,Peripheral oedema Common , Malaise Common, Œdema Common *Injury, poisoning and procedural complications* Contusion Common + Denotes adverse reactions that have been reported in association with a fatal outcome.1 Denotes adverse reactions that are reported largely in association with Infusion-related reactions. Specific percentages for these are not available. * Observed with combination therapy following anthracyclines and combined with taxanes. Description of selected adverse reactions *Cardiac dysfunction* Congestive heart failure, NYHA II - IV is a common adverse reaction associated with the use of Herceptin and has been associated with a fatal outcome. Signs and symptoms of cardiac dysfunction such as dyspnoea, orthopnoea, increased cough, pulmonary oedema, S3 gallop, or reduced ventricular ejection fraction, have been observed in patients treated with Herceptin. In 3 pivotal clinical trials of adjuvant trastuzumab given in combination with chemotherapy, the incidence of grade 3/4 cardiac dysfunction (specifically symptomatic Congestive Heart Failure) was similar in patients who were administered chemotherapy alone (ie did not receive Herceptin) and in patients who were administered Herceptin sequentially to a taxane (0.3-0.4%). The rate was highest in patients who were administered Herceptin concurrently with a taxane (2.0%). In the neoadjuvant setting, the experience of concurrent administration of Herceptin and low dose anthracycline regimen is limited. When Herceptin was administered after completion of adjuvant chemotherapy NYHA class III-IV heart failure was observed in 0.6 % of patients in the one-year arm after a median follow-up of 12 months. After a median follow-up of 8 years the incidence of severe CHF (NYHA III & IV) following 1 year of Herceptin therapy (combined analysis of the two Herceptin treatment arms) was 0.89 %, and the rate of mild symptomatic and asymptomatic left ventricular dysfunction was 6.35 %. Reversibility of severe CHF (defined as a sequence of at least two consecutive LVEF values ≥50 % after the event) was evident for 70 % of Herceptin-treated patients. Reversibility of mild symptomatic and asymptomatic left ventricular dysfunction was demonstrated for 83.1 % of Herceptin-treated patients. Approximately 10 % of cardiac endpoints occurred after completion of HerceptinIn the pivotal metastatic trials of intravenous Herceptin, the incidence of cardiac dysfunction varied between 9 % and 12 % when it was combined with paclitaxel compared with 1 % – 4 % for paclitaxel alone. For monotherapy, the rate was 6 % – 9 %. The highest rate of cardiac dysfunction was seen in patients receiving Herceptin concurrently with anthracycline/cyclophosphamide (27 %), significantly higher than for anthracycline/cyclophosphamide alone (7 % – 10 %). In a subsequent trial with prospective monitoring of cardiac function, the incidence of symptomatic CHF was 2.2 % in patients receiving Herceptin and docetaxel, compared with 0 % in patients receiving docetaxel alone. Most of the patients (79 %) who developed cardiac dysfunction in these trials experienced an improvement after receiving standard treatment for CHF.*Infusion reactions, allergic-like reactions and hypersensitivity* It is estimated that approximately 40 % of patients who are treated with Herceptin will experience some form of infusion-related reaction. However, the majority of infusion-related reactions are mild to moderate in intensity (NCI-CTC grading system) and tend to occur earlier in treatment, i.e. during infusions one, two and three and lessen in frequency in subsequent infusions. Reactions include, chills, fever dyspnoea, hypotension, wheezing, bronchospasm, tachycardia, reduced oxygen saturation, respiratory distress, rash, nausea, vomiting and headache. The rate of infusion-related reactions of all grades varied between studies depending on the indication, the data collection methodology, and whether trastuzumab was given concurrently with chemotherapy or as monotherapy. .Severe anaphylactic reactions requiring immediate additional intervention can occur usually during either the first or second infusion of Herceptin and have been associated with a fatal outcome. Anaphylactoid reactions have been observed in isolated cases. *Haematotoxicity* Febrile neutropenia occurred very commonly. Commonly occurring adverse reactions included anaemia, leukopenia, thrombocytopenia and neutropenia. The frequency of occurrence of hypoprothrombinemia is not known. The risk of neutropenia may be slightly increased when trastuzumab is administered with docetaxel following anthracycline therapy. *Pulmonary events* Severe pulmonary adverse reactions occur in association with the use of Herceptin and have been associated with a fatal outcome. These include, but are not limited to, pulmonary infiltrates, acute respiratory distress syndrome, pneumonia, pneumonitis, pleural effusion, respiratory distress, acute pulmonary oedema and respiratory insufficiency. **Reporting of suspected adverse reactions** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system: *België/Belgique Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten/Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Afdeling Vigilantie - Division Vigilance - EUROSTATION II, Place Victor Hortaplein, 40/ 40 - B-1060 Brussel/ Bruxelles - Website: www.fagg.be/ Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. Luxembourg :* Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Roche Registration Limited 6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW United Kingdom. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** EU/1/00/145/001 **DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION** Date of first authorisation: 28 August 2000 Date of latest renewal: 4 September 2010.**DATE OF REVISION OF THE TEXT** 20/02/2014 On prescription Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu. R.E. Dr. Chr. Lenaerts - BR 965 31/03/2014

Une blonde et une brune

Une fois n'est pas coutume: levons notre verre à deux ambassadrices de la recherche au Luxembourg.

Le 28 avril en effet, à San Antonio (Texas), le Dr Anna Chioti, responsable du Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique (CIEC) du CRP-Santé, s'est vu remettre le prix du plus grand engagement et de la plus grande implication à sensibiliser le grand public au domaine de la recherche clinique - Advancing Public Awareness in Clinical Research Award, décerné par l'Association of Clinical Research Professionals.

Ce prix récompense la création du site LuxCLIN, mais aussi l'engagement d'Anna Chioti dans la formation de jeunes médecins en recherche clinique, l'organisation de conférences et de manifestations publiques à l'échelle luxembourgeoise et internationale, le développement de matériel éducatif et pédagogique…. et enfin sa contribution à «la rédaction d'articles mensuels sur la recherche clinique pour la communauté médicale locale». Nous ne pouvions donc que saluer avec une fierté partagée cette nouvelle reconnaissance de notre consœur, responsable de la rubrique recherche de votre mensuel préféré.

Et le 6 juin, c'est Patrizia Luchetta qui présentera les atouts du Grand-Duché dans le domaine des sciences de la vie, à l'occasion du symposium organisé en Belgique par le Centre Interpharmaceutique Belge.

Et si nous avions raison, lorsque nous soutenons que le Luxembourg a une place à prendre en Europe et dans le monde ?

Dr Eric Mertens

N°58 - MAI 2014
Semper LUXEMBOURG

Rédacteur en chef
Dr Eric Mertens
drmertens@dsb.lu

Secrétaire de rédaction
Françoise Moitroux
fmoitroux@dsb.lu

Directrice artistique
Nathalie Ruykens
nruykens@dsb.lu

Rédaction web
Céline Buldgen
cbuldgen@dsb.lu

Photographe Semper
Luc Deflorenne
www.lucphoto.lu

Ont collaboré à ce numéro
Dr M. Cooreman, Dr R. Dehesbaye, P. Dewaele, Dr H. Kugener, L. Ruidant, Samuel, E. Werber

Production et impression
Sacha Design s.à.r.l.
contact@sacha.lu

Semper Luxembourg est imprimé sur du papier certifié issu de la gestion responsable des forêts.

www.dsb.lu

FSC www.fsc.org MIXTE Papier issu de sources responsables FSC® C017655

Les articles, photos, dessins et autres illustrations de la partie rédactionnelle de Semper ne comportent pas de publicité. Les mentions d'entreprises ou de produits figurent à titre documentaire. Les articles, photos et dessins ainsi que les opinions et les publicités sont publiés sous la seule responsabilité des auteurs ou annonceurs. Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction, par quelque procédé que ce soit, sont réservés pour tous pays.

dsb communication

DSB Communication s.a.
Société anonyme au capital de 31.000 €
Adm. responsable: Dr Corinne Rosman
15-17 avenue Guillaume - 1651 Luxembourg
Fax +352 26 25 61 63
R.C.S. Luxembourg B 110.223
Autorisation d'établissement N°123743

Chargée de relations
Micheline Legrand
Tél. + 352 27 86 01 89
mlegrand@dsb.lu

Directeur général
Dr Eric Mertens
Tél. + 352 27 86 01 87
drmertens@dsb.lu

Conditionnement	PP
50 µg (30 gél.)	€ 43,05

Que disent vos patients BPCO à propos de leurs matins ?

LE NOUVEL *ANTICHOLINERGIQUE*

SEEBRI® BREEZHALER® 1X/JOUR

PUISSANT. *RAPIDE.* 24 HEURES.*

NOUVEAU

Dénomination du médicament : Seebri Breezhaler 44 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules. **Composition et forme :** Chaque gélule contient 63 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 50 microgrammes de glycopyrronium. Chaque dose délivrée au travers de l'embout buccal de l'inhalateur est de 55 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 44 microgrammes de glycopyrronium. Excipient(s) à effet notoire : Chaque gélule contient 23,6 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Poudre pour inhalation en gélule. Gélules transparentes de couleur orange contenant une poudre blanche et portant le code produit « GPL 50 » imprimé en noir au-dessus d'une ligne noire et le logo de la société (◊) imprimé en noir sous la ligne. **Indications thérapeutiques :** Seebri Breezhaler est indiqué chez l'adulte en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). **Posologie et mode d'administration : Posologie :** La dose recommandée est l'inhalation du contenu d'une gélule une fois par jour à l'aide de l'inhalateur Seebri Breezhaler. Il est recommandé d'administrer Seebri Breezhaler à la même heure chaque jour. En cas d'omission d'une dose, la dose suivante doit être prise le plus tôt possible. Les patients seront avertis qu'ils ne doivent pas prendre plus d'une dose par jour. **Populations particulières :** *Sujets âgés :* Seebri Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les sujets âgés (75 ans et plus). *Insuffisance rénale :* Seebri Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère ou en phase terminale nécessitant une dialyse, Seebri Breezhaler ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel. *Insuffisance hépatique :* Aucune étude n'a été conduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Le glycopyrronium étant éliminé essentiellement par voie rénale, il n'est pas attendu d'augmentation importante de l'exposition systémique chez ces patients. *Population pédiatrique :* Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Seebri Breezhaler dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication de la BPCO. **Mode d'administration :** Voie inhalée : Les gélules doivent être exclusivement administrées à l'aide de l'inhalateur Seebri Breezhaler. Les gélules ne doivent pas être avalées. Les patients doivent recevoir les instructions adaptées pour une utilisation correcte du dispositif et l'administration du médicament. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables : Synthèse du profil de sécurité :** L'effet indésirable anticholinergique le plus fréquent est une sécheresse buccale (2,4%). La majorité des cas de sécheresse buccale rapportés ont été considérés comme possiblement liés au médicament et bénins, aucun cas sévère n'a été rapporté. Les autres effets anticholinergiques rapportés peu fréquemment sont la rétention urinaire. Des effets gastro-intestinaux incluant gastro-entérite et dyspepsie ont également été observés. Les effets indésirables en rapport avec la tolérance locale ont été : irritation de la gorge, rhinopharyngite, rhinite et sinusite. **Résumé des effets indésirables :** Les effets indésirables rapportés pendant les six premiers mois des deux études pivots de phase III conduites individuellement sur une durée de 6 et 12 mois sont présentés par classe de système d'organes MedDRA. Dans chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, pour chaque effet indésirable, la fréquence de survenue correspondante est présentée selon la convention suivante : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥1/10 000, <1/1 000) ; très rare (<1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Effets indésirables rapportés dans la base combinée à 6 mois :** ***Infections et infestations :*** Nasopharyngite[1)] : fréquent. Rhinite : peu fréquent. Cystite : peu fréquent. ***Troubles du métabolisme et de la nutrition :*** Hyperglycémie : peu fréquent. ***Affections psychiatriques :*** Insomnie : fréquent. ***Affections du système nerveux :*** Céphalée[2)] : fréquent. Hypoesthésie : peu fréquent. ***Affections cardiaques :*** Fibrillation auriculaire : peu fréquent. Palpitations : peu fréquent. ***Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :*** Congestion au niveau des sinus : peu fréquent. Toux productive : peu fréquent. Irritation de la gorge : peu fréquent. Epistaxis : peu fréquent. ***Affections gastro-intestinales :*** Sécheresse buccale : fréquent. Gastro-entérite : fréquent. Dyspepsie : peu fréquent. Caries dentaires : peu fréquent. ***Affections de la peau et du tissu sous-cutané :*** Eruption cutanée : peu fréquent. ***Affections musculo squelettiques et systémiques :*** Douleurs des extrémités : peu fréquent. Douleur thoracique musculo squelettique : peu fréquent. ***Affections du rein et des voies urinaires :*** Infection urinaire[2)] : fréquent. Dysurie : peu fréquent. Rétention urinaire : peu fréquent. ***Troubles généraux et anomalies au site d'administration :*** Sensation de fatigue : peu fréquent. Asthénie : peu fréquent. *1) Plus fréquent avec le glycopyrronium qu'avec le placebo uniquement dans la base de données de 12 mois. 2) Observé plus fréquemment avec le glycopyrronium qu'avec le placebo chez le sujet âgé >75 ans uniquement.* **Description spécifique des effets indésirables :** Dans la base regroupant les données à 6 mois, la fréquence de la sécheresse buccale a été respectivement de 2,4% avec Seebri Breezhaler versus 1,1% avec le placebo, celle de l'insomnie de 1,0% versus 0,8% et celle de la gastro-entérite de 1,4% versus 0,9%. La sécheresse buccale a été rapportée essentiellement pendant les 4 premières semaines de traitement, avec une durée médiane de 4 semaines chez la majorité des patients. Dans 40% des cas toutefois, les symptômes ont persisté pendant la période complète de 6 mois. Aucun nouveau cas de sécheresse buccale n'a été rapporté pendant les mois 7 à 12. **Titulaire et numéro(s) de l'autorisation de mise sur le marché :** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12, 5AB, Royaume-Uni, EU/1/12/788/001-006. **Délivrance :** médicament soumis à prescription médicale. **Date de mise à jour du texte :** 28/09/2012.

*Seebri® Breezhaler® 1x/jour, un nouvel anticholinergique à action rapide agissant dans les 5 mins dès la première dose (jour 1), et ce pendant 24 h.[1-3]

Références: 1. Seebri® Breezhaler® SmPC 28/09/2012. **2.** D'Urzo et al., *Respir Res.* 2011; 12:156. **3.** Kerwin et al. *Eur Respir J* 2012; 40: 1106–1114.
Pour plus d'information concernant Seebri® Breezhaler®, veuillez consulter la notice scientifique.

Once Daily seebri® breezhaler®
glycopyrronium bromide inhalation powder

NOVARTIS

BE1308122628 – 08/08/2013

Dans ce numéro

11 **FLASH**

p. 11 Serenity&Healthcare @work: le bien-être pour changer

p. 11 Patrizia Luchetta, ambassadrice des atouts du Luxembourg devant le pharma

12 **ACTU**

Première édition du «Education & Research Day»: l'excellence comme point de mire

17 **MEETING**

p. 17 Hépatite C: le Grand-Duché pourrait jouer un rôle clé

p. 19 Maladies chroniques: quand le sport devient une thérapie

22 **FOCUS**

p. 22 Forxiga®: expérience concrète

p. 24 Dépression: les principes de base et leurs limites

25 **HISTOIRE DE LA MÉDECINE**

Une Conférence de médecine militaire à Luxembourg en 1938

34 **CONNEXION**

Fondation Follereau Luxembourg: «Nous créons des perspectives»

38 **DOSSIER**

p. 38 Sevrage tabagique de la femme enceinte: le patch déçoit

p. 39 Protection contre le VIH: pourquoi pas un anneau contraceptif ?

p. 40 Mars, Vénus et la dépression majeure…

p. 42 Grossesse et antidépresseurs: pas facile d'y voir clair...

p. 42 La prise d'antidépresseurs pendant la grossesse accroit le risque de prématurité

p. 43 Le prolactinome après la ménopause

p. 44 Comment les mères aident leurs enfants à explorer le bien et le mal

46 **L'EXPERT DU MOIS**

Dr Serge Ginter

p. 46 Quelle ménopause en 2014 ?

p. 47 Et si l'on parlait oncoprévention

p. 48 L'hypoandrogénie oubliée

p. 48 Flash Cancun 2014

50 **EVASION**

p. 50 L'Alsace, pays des châteaux forts

p. 52 L'aventure insolite en famille

53 **ON SORT**

Wiltz, culturellement vôtre !

54 **CONCOURS**

AVANTAGES Semper LUXEMBOURG

Lumière, moteur… chaos !
De la difficulté d'aimer

55 **AGENDA**

57 **LE COUP DE PATTE DE SAMUEL**

La ménopause touche plus de monde qu'on ne le pense

@SemperGDL

Medi Quality www.mediquality.net

Retrouvez sur www.mediquality.lu
- notre dernier numéro en ligne;
- les anciens numéros en téléchargement;
- l'agenda des événements médicaux luxembourgeois;
- l'actu socio-professionnelle Semper Luxembourg

En bref

34-36
Fondation Follereau

«Personne n'a le droit d'être heureux tout seul», cette devise de la Fondation Follereau Luxembourg constitue le leitmotiv de ses actions. Une trentaine de projets mis en place par cette ONG permettent de mettre un terme à toutes les formes d'exclusion dont celles liées aux maladies infectieuses, à la pauvreté dans les pays africains, au manque d'éducation et d'accès aux soins médicaux.

46-48

Expert du mois

Dr Serge Ginter

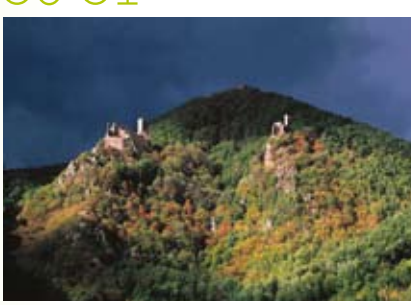
Incontournable dans notre dossier, le président de la SLAM brosse des enjeux aux répercussions réelles en santé publique, entre un dépistage plus systématique de l'ostéoporose et la réhabilitation de la prise en charge de la ménopause… Avec en prime quelques flashes de l'International Menopause Society.

25-30

Une Conférence de médecine militaire à Luxembourg en 1938

La guerre justifie-t-elle tous les moyens? Les conférences internationales de 1899 et 1907 tentaient de parvenir à la création d'un droit de la guerre, rapidement remis en cause par les militaires allemands, qui subordonnaient les moyens déployés à l'objectif à atteindre.

50-51



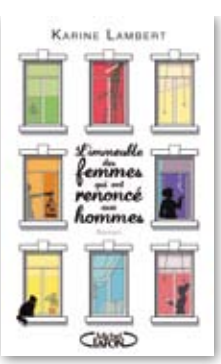
L'Alsace, pays des châteaux forts

Saviez-vous que l'Alsace est l'une des régions d'Europe qui compte le plus de châteaux forts médiévaux ! Leurs silhouettes font partie du paysage depuis des générations et nous replongent dans l'univers mystérieux du Moyen Âge…

AVANTAGES Semper LUXEMBOURG

Concours

Semper Luxembourg vous offre des livres *Dexter fait son cinéma*, de Jeff Lindsay, des livres *L'immeuble des femmes qui ont renoncé aux hommes*, de Karine Lambert.



54

NOUVEAU pour vos patients
diabétiques de type 2

Produit	Conditionnement	Prix Public
BYDUREON® 2mg	4 kits injection (1 mois)	95,69 €

§

La liberté d'**une seule injection** par semaine

2% de diminution de l'HbA_{1c}
par rapport à la valeur de départ[2,3]

Contrôle glycémique continu[1]

4kg de perte de poids* potentielle
soutenue sur 52 semaines[2,3]

1 injection hebdomadaire[1]
qui s'adapte parfaitement au
style de vie des patients

Once-weekly

BYDUREON®

exenatide 2mg powder and solvent for
prolonged release suspension for injection

* BYDUREON® n'est pas indiqué pour le traitement de l'obésité et la perte de poids était un critère secondaire dans les études cliniques.
§ Liste positive
1. BYDUREON® Summary of Product Characteristics, latest version.
2. Buse JB, Drucker DJ, Taylor KL, et al. DURATION-1: exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. *Diabetes Care*. 2010;33:1255-1261.
3. Open-labelled randomised controlled trial (ITT, n=295) with three primary objectives of efficacy of Bydureon versus Byetta at 30 weeks; safety, tolerability and efficacy of 52 weeks of Bydureon treatment; safety and efficacy of switching from Byetta to Bydureon from Weeks 30 to 52 (evaluable population, n=241).

NS 150931 rev date 04/2014

INFORMATIONS ESSENTIELLES 1.DENOMINATION DU MEDICAMENT BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée **2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**Chaque flacon contient 2 mg d'exénatide.Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3.FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.Poudre : de couleur blanche à blanc cassé.Solvant : solution claire, d'incolore à jaune pâle ou brun pâle.**4.DONNEES CLINIQUES 4.1Indications thérapeutiques** BYDUREON est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association :à la metformine ,aux sulfamides hypoglycémiants, aux thiazolidinediones, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, à la metformine et une thiazolidinedione chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.**4.2Posologie et mode d'administration**Posologie La dose recommandée est de 2 mg d'exénatide une fois par semaine.Chez les patients passant du traitement par exénatide deux fois par jour (BYETTA) à BYDUREON, il peut être observé des augmentations transitoires de la glycémie. La situation s'améliore généralement dans les deux premières semaines qui suivent l'initiation du traitement.Quand BYDUREON est associé à un traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione peut être poursuivi à la même posologie. Quand BYDUREON est associé à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la posologie du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée afin de diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').BYDUREON doit être administré une fois par semaine, le même jour chaque semaine. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être modifié si nécessaire à condition que la dose suivante soit administrée au moins un jour (24 heures) plus tard. BYDUREON peut être administré à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas.En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible. Par la suite, les patients peuvent reprendre leur calendrier d'injection hebdomadaire. Deux injections ne doivent pas être administrées le même jour.L'utilisation de BYDUREON ne nécessite pas d'autosurveillance supplémentaire. L'autosurveillance glycémique peut être nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémiants.Si un traitement antidiabétique différent est initié après l'arrêt de BYDUREON, la libération prolongée de BYDUREON doit être prise en compte (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).Populations particulières*Patients âgés* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Cependant, la fonction rénale du patient doit être prise en compte car elle diminue généralement avec l'âge (voir Insuffisants rénaux). L'expérience clinique chez les patients de plus de 75 ans est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).*Insuffisants rénaux* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). BYDUREON n'est pas recommandé chez ces patients.BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').*Insuffisants hépatiques* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).*Population pédiatrique* La sécurité et l'efficacité de BYDUREON chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration BYDUREON est à administrer par le patient lui-même. Chaque kit doit être utilisé par une personne uniquement et une seule fois.Un apprentissage adéquat est recommandé pour les personnes autres que professionnels de santé administrant le produit. Le « Manuel d'utilisation », fourni à l'intérieur de la boîte, doit être suivi attentivement par le patient.Chaque dose doit être administrée par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse, ou l'arrière du bras immédiatement après la mise en suspension de la poudre dans le solvant.Pour les instructions concernant la mise en suspension du médicament avant administration, voir la rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP et le « Manuel d'utilisation ».**4.3Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** BYDUREON ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un diabète de type 1 ou une acidocétose diabétique.BYDUREON ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et peut donc être considéré comme pratiquement « sans sodium ».Insuffisance rénale Chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale dialysés, la fréquence et la sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux sont augmentées par des doses uniques d'exénatide deux fois par jour, par conséquent BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée est très limitée et l'utilisation de BYDUREON n'est pas recommandée.Il y a eu de rares notifications spontanées d'altération de la fonction rénale avec exénatide, incluant des cas d'augmentation de la créatinine sérique, d'atteinte rénale, d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique et d'insuffisance rénale aiguë, nécessitant parfois une hémodialyse. Certains de ces évènements sont survenus chez des patients qui présentaient par ailleurs d'autres conditions pouvant entraîner une déshydratation parmi lesquelles des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées et/ou recevant des médicaments connus pour affecter la fonction rénale et l'état d'hydratation. Ces médicaments peuvent être : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens et les diurétiques. L'altération de la fonction rénale a été réversible sous traitement symptomatique et après l'arrêt des médicaments potentiellement en cause, dont l'exénatide.Maladie gastro-intestinale sévère BYDUREON n'a pas été étudié chez les patients ayant une pathologie gastro-intestinale sévère, dont la gastroparésie. Son utilisation est souvent associée à des effets indésirables gastro-intestinaux incluant des nausées, des vomissements et des diarrhées. L'utilisation de BYDUREON n'est donc pas recommandée chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale sévère.Pancréatite aiguë Il y a eu de rares notifications spontanées de pancréatites aiguës. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques des pancréatites aiguës : une douleur abdominale sévère et persistante. L'évolution des pancréatites a été favorable sous traitement symptomatique, à l'exception de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès rapportés. Si une pancréatite est suspectée, BYDUREON et tout autre médicament potentiellement suspect doivent être arrêtés. Une fois le diagnostic de pancréatite établi, le traitement par BYDUREON ne doit pas être repris.Association de médicaments L'utilisation de BYDUREON en association avec l'insuline, les dérivés de la D-phénylalanine (les méglitinides), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ou les agonistes des récepteurs au GLP-1, n'a pas été étudiée. L'utilisation de BYDUREON en association avec exénatide deux fois par jour (BYETTA) n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.Hypoglycémie Le risque d'hypoglycémie était augmenté lorsque BYDUREON était utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant au cours des études cliniques. En outre, dans les études cliniques, l'incidence des hypoglycémies était augmentée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère et traités par une association comportant un sulfamide hypoglycémiant, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée. Perte de poids rapide Une perte de poids rapide supérieure à 1,5 kg par semaine a été observée chez des patients traités par exénatide. Une perte de poids de cette importance pourrait avoir des conséquences délétères. Interaction avec la warfarine Des cas d'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) ont été observés, parfois associés à des saignements, lors de l'utilisation de la warfarine en association avec l'exénatide (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP).Arrêt de traitement Après l'arrêt du traitement, l'effet de BYDUREON peut perdurer car les taux plasmatiques d'exénatide diminuent pendant plus de 10 semaines. Par conséquent, le choix d'autres médicaments et de leur dose doit être pris en compte, car des effets indésirables peuvent continuer à se produire et l'efficacité peut, au moins en partie, persister tant que les taux d'exénatide diminuent.**4.5 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité d'emploi Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 % sous traitement par BYDUREON) étaient principalement gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée et constipation). Le seul effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées, qui étaient associées à l'initiation du traitement et diminuaient avec le temps. Par ailleurs, des réactions au site d'injection (prurits, nodules, érythèmes), une hypoglycémie (avec les sulfamides hypoglycémiants), et des céphalées ont été observées. La plupart des effets indésirables associés à l'utilisation de BYDUREON étaient d'intensité légère à modérée.Les évènements pancréatite aiguë et insuffisance rénale aiguë ont été rarement rapportés depuis qu'exénatide deux fois par jour a été mis sur le marché (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').Résumé des effets indésirables sous forme de tableau Les fréquences des effets indésirables de BYDUREON issues des études cliniques avec une incidence ≥ 1 % sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous.Les données source comprennent deux études contrôlées *versus* placebo (10 et 15 semaines) et 3 études comparant BYDUREON soit à l'exénatide deux fois par jour (une étude de 30 semaines), soit à la sitagliptine et la pioglitazone (une étude de 26 semaines), ou à l'insuline glargine (une étude de 26 semaines). Les traitements de fond incluaient un régime alimentaire et une activité physique, la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione ou une association de traitements antidiabétiques oraux.De plus, le Tableau 1 inclut les événements issus de la notification spontanée qui n'ont pas été observés dans les études cliniques (fréquence considérée comme indéterminée) ou qui ont été observés dans les études cliniques en utilisant la base de données des études cliniques pour estimer la fréquence.Les effets indésirables observés après commercialisation et au cours d'études cliniques avec exénatide deux fois par jour et qui n'ont pas été observés avec BYDUREON avec une incidence ≥ 1 % sont listés ci-dessous.Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Effets indésirables de BYDUREON identifiés dans les études cliniques et les notifications spontanées **Affections du système immunitaire** Réaction anaphylactique (fréquence indéterminée[2])**Troubles du métabolisme et de la nutrition** Hypoglycémie (avec un sulfamide hypoglycémiant) (Très fréquent[1,3]), Diminution de l'appétit (Fréquent[1,3]) **Affections du système nerveux** Céphalées,Sensation vertigineuse (Fréquent[1,3])**Affections gastro-intestinales** Obstruction intestinale(peu fréquent[4]),Pancréatite aiguë (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'),Nausées,Vomissements,Diarrhée (Très fréquent[1,3]), Dyspepsie, Douleur abdominale, Reflux gastro-oesophagien (fréquent[1,3]),Distension abdominale, Eructation (fréquent[1]),Constipation (Très fréquent[1]),Flatulence (fréquent[1,3]) **Affections du rein et des voies urinaires** Altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, atteinte rénale, augmentation de la créatinine sérique (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (fréquence indeterminée[2]).**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Eruption maculo-papulaire (fréquence indeterminée[2]), Prurit, et / ou urticaire (peu fréquent[1]),Oedème angioneurotique (fréquence indeterminée[2]) **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Prurit au site d'injection (très fréquent[1]),Fatigue (fréquent[1,3]), Erythème au site d'injection,Eruption au site d'injection,Somnolence (fréquent[1]). *[1] Fréquence basée sur les données des études cliniques pour BYDUREON. N total = 592, (patients sous sulfamide hypoglycémiant n = 135) [2] Fréquence basée sur les données issues des notifications spontanées pour BYDUREON.[3] La fréquence des effets indésirables était la même dans le groupe de traitement exénatide deux fois par jour.[4] Fréquence basée sur les données des études cliniques pour BYDUREON. N total = 2 898 (incluant toutes les études à long terme terminées d'efficacité et de sécurité d'emploi).*Les effets indésirables observés après commercialisation issus de la notification spontanée et des études cliniques avec exénatide deux fois par jour et n'ayant pas été observés avec BYDUREON avec une incidence ≥ 1 % sont listés ci-dessous :**Troubles du métabolisme et de la nutrition** Déshydratation, généralement associée à des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées (rare[2]) **Affections du système nerveux** Dysgueusie **(**Peu fréquent[2]) **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Hyperhidrose (Fréquent[1]), Alopécie (Rare[2]) **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Asthénie, Sensation de nervosité (Fréquent[1]), **Investigations** Augmentation de l'INR (international normalised ratio) lors de l'utilisation concomitante avec la warfarine, parfois associés à des saignements (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (Rare[2]).*[1] Fréquence basée sur les données issues des études cliniques avec exénatide deux fois par jour.[2] Fréquence basée sur les données issues des notifications spontanées avec exénatide deux fois par jour.*Description des effets indésirables sélectionnés *Hypoglycémie* L'incidence des hypoglycémies était augmentée quand BYDUREON était associé à un sulfamide hypoglycémiant (15,9 % *versus* 2,2 %) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Afin de réduire le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la dose de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration' et 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').BYDUREON était associé à une incidence des épisodes d'hypoglycémie significativement plus faible que l'insuline glargine chez les patients recevant également un traitement par metformine (3 % *versus* 19 %) et chez les patients recevant également un traitement par metformine plus sulfamide hypoglycémiant (20 % *versus* 42 %).A travers toutes les études, la plupart des épisodes (96,8 % n=32) d'hypoglycémie étaient mineurs, et résolus avec une administration orale d'hydrate de carbone. Une hypoglycémie majeure a été rapportée chez un patient qui a eu une glycémie faible (2,2 mmol/l) et a nécessité une assistance avec un traitement oral par hydrate de carbone qui a résolu l'effet indésirable.*Nausées* L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées. D'une façon générale, 20 % des patients traités avec BYDUREON ont présenté au moins un épisode de nausées comparé à 34 % des patients traités avec exénatide deux fois par jour. La plupart des épisodes de nausées étaient d'intensité légère à modérée. Chez la plupart des patients ayant présenté des nausées lors de l'initiation du traitement, la fréquence des nausées a diminué avec la poursuite du traitement.Dans l'étude contrôlée sur 30 semaines, l'incidence des sorties d'études pour effets indésirables était de 6 % chez les patients traités par BYDUREON, de 5 % chez les patients traités par exénatide deux fois par jour. Dans les différents groupes de traitement, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'étude étaient des nausées et des vomissements. Les sorties d'étude liées aux nausées ou vomissements concernaient respectivement < 1 % des patients traités par BYDUREON et 1 % des patients traités par exénatide deux fois par jour.*Réactions au site d'injection* Des réactions au site d'injection ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par BYDUREON comparé aux patients traités par un comparateur (16 % *versus* 2 à 7 %) durant la phase contrôlée de 6 mois des études. Ces réactions au site d'injection ont généralement été d'intensité légère et n'ont d'ordinaire pas conduit à une sortie d'étude. Les patients peuvent recevoir un traitement symptomatique pour les soulager, tout en continuant BYDUREON. Un autre site d'injection doit être utilisé chaque semaine pour les injections ultérieures. Des petits nodules sous-cutanés au site d'injection ont été observés très fréquemment au cours des études cliniques, ce qui est cohérent avec les propriétés connues des formulations poly (D,L-lactide-co-glycolide) des microsphères de polymère. La plupart de ces nodules étaient asymptomatiques, n'influaient pas sur la participation à l'étude et disparaissaient au bout de 4 à 8 semaines. *Immunogénicité* Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et des peptides, les patients traités par BYDUREON peuvent développer des anticorps anti-exénatide. Chez la plupart des patients développant des anticorps, le taux d'anticorps a diminué au cours du temps.La présence d'anticorps (taux élevés ou faibles) ne prédit en rien le contrôle glycémique pour un patient donné. Dans les études cliniques avec BYDUREON, approximativement 45 % des patients avaient un faible taux d'anticorps anti-exénatide à la fin de l'étude. Globalement le pourcentage de patients avec anticorps était homogène à travers les études cliniques. Globalement, le contrôle glycémique (HbA_{1c}) était comparable à celui observé chez les patients sans anticorps. En moyenne dans les études de phase 3, 12 % des patients avaient un taux plus élevé d'anticorps. La réponse glycémique à BYDUREON était absente à la fin de la période contrôlée des études pour une partie d'entre eux ; 2,6 % des patients avec un taux élevé d'anticorps n'ont pas eu d'amélioration de la glycémie alors que 1,6 % des patients sans anticorps n'ont pas non plus présenté d'amélioration de la glycémie.Les patients avec anticorps anti-exénatide ont tendance à présenter plus de réactions au site d'injection (par exemple : rougeur de la peau et démangeaison), en revanche, les taux et les types d'effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez les patients sans anticorps anti-exénatide. Au cours de l'étude de 30 semaines et des deux études de 26 semaines, l'incidence des réactions au site d'injection potentiellement immunogènes (le plus souvent prurit avec ou sans érythème) était de 9 % chez les patients traités par BYDUREON. Ces réactions étaient moins fréquemment observées chez les patients sans anticorps (4 %) comparé aux patients avec anticorps (13 %), avec une incidence plus grande chez ceux avec un taux d'anticorps plus élevé. L'étude d'échantillons sanguins avec anticorps anti-exénatide n'a montré aucune réaction croisée significative avec des peptides endogènes similaires (glucagon ou GLP-1).*Perte de poids rapide* Dans une étude à 30 semaines, approximativement 3 % (n=4/148) des patients traités par BYDUREON ont présenté au moins une période de perte de poids rapide (perte de poids supérieure à 1,5 kg/semaine enregistrée entre deux visites d'étude consécutives).*Augmentation de la fréquence cardiaque* Une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque (FC) de 2,6 battements par minute (bpm) par rapport à la valeur initiale (74 bpm) a été observée lors de l'analyse poolée des études cliniques avec BYDUREON. Quinze pour cent des patients traités par BYDUREON ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm ; environ 5% à 10% des patients au sein des autres groupes de traitement ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm.**5.TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Bristol-Myers Squibb/ AstraZeneca EEIG,Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge,Middlesex, UB8 1DH,Royaume–Uni **6.NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/11/696/001-002 **7.STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8.DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 01-2014

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/

Serenity&Healthcare @work: **le bien-être pour changer**

Le 13 mars dernier, MindForest Group et MONDORF Domaine Thermal ont lancé Serenity&Healthcare @work, un programme dédié au bien-être et à la santé en entreprise. Une initiative qui a du sens. En effet, au Luxembourg, 43% des salariés sont confrontés au stress. Cinquante à soixante pourcents des jours d'absentéisme sont liés au stress professionnel, 20% des salariés éprouvent un sentiment de burn-out et 23% déclarent souffrir de troubles musculo-squelettiques.

Céline Buldgen

Le mal-être au travail n'est plus une fatalité: des solutions et des démarches existent pour détecter, prévenir et résoudre ces fléaux que sont les maladies psycho-sociales, le stress ou encore le mobbing.

Concrètement

- MindForest Group intervient auprès des sociétés et des administrations par le biais de services et de solutions d'accompagnement sur mesure (conseil, formation, coaching, workshop). Ceux-ci sont destinés aux managers et aux collaborateurs.
- MONDORF Domaine Thermal offre, quant à lui, un programme de prévention, de sensibilisation, de soins et de remise en forme dédié aux entreprises et à leur personnel, le tout axé sur le mental, le physique et le nutritionnel.

Ce programme est mis en place en partenariat avec le cabinet Diane Heirend Architecture & Urbanisme qui apportera à Serenity&Healthcare @work son expertise sur l'environnement professionnel et sur l'aménagement des espaces de travail.
L'objectif majeur est d'identifier et d'intervenir sur les sources de mal-être pour une meilleure performance de l'entreprise et un bien-être optimal des collaborateurs. Avec Serenity&Healthcare @work, MindForest Group et MONDORF Domaine Thermal accompagnent les organisations dans leur démarche sociale et responsable ainsi que dans leur ambition de devenir des employeurs de choix. ■

Pour en savoir davantage:
www.serenityatwork.com
Contact: Christelle Brignoli
Serenity&Healthcare @work
34, rue Michel Rodange,
L-2430 Luxembourg
PO Box 1247, L-1012 Luxembourg
Tél.: +352 43 93 66 67 70
Fax: +352 43 93 666 777
Email: info@serenityatwork.com

Source: communiqué de presse de MindForest Group - 19 mars 2014

Patrizia Luchetta, **ambassadrice des atouts du Luxembourg devant le pharma**

A l'occasion des 45 ans du CIB (Centre Interpharmaceutique Belge), Patrizia Luchetta défendra devant l'industrie pharmaceutique les atouts du Luxembourg pour les investissements en recherche biomédicale.

Depuis son implication au ministère de l'Economie en 2006, Patrizia Luchetta a œuvré sans relâche pour le développement et le positionnement du Grand-Duché dans les secteurs de pointe des sciences de la vie. On lui doit notamment largement la mise sur pied du Health Sciences and Technologies Hub et elle représente entre autres aussi le ministère de l'Economie et du Commerce Extérieur au sein du governing board de l'IBBL.
La présence de Patrizia Luchetta parmi les orateurs invités au symposium des 45 ans du CIB est un double signe des temps. C'est d'une part sans aucun doute le résultat de la structuration de l'industrie pharmaceutique à Luxembourg, depuis l'existence de l'APL (Association Pharmaceutique Luxembourgeoise), mais c'est aussi le témoignage de l'intérêt croissant de l'industrie innovante pour le Grand-Duché, qui a su pendant longtemps s'engager dans des partenariats publics-privés dans le domaine de la santé et de la recherche.
Semper Luxembourg sera évidemment présent, de même que Mediquality, Diamond Partner de l'événement, et nous ne manquerons pas de relayer l'intérêt que ne manquera pas de susciter l'exposé de Patrizia Luchetta *sur ce thème qui nous tient à cœur: «The Luxembourg life-sciences sector: a niche-based approach».* ■

Dr E. Mertens

«Education & Research Day»: l'excellence comme point de mire

Le mardi 29 avril 2014, le Centre Hospitalier du Luxembourg (CHL) a organisé sa première édition du "Education & Research Day", en présence de Mr Marc Hansen, Secrétaire d'Etat à l'Enseignement supérieur et à la Recherche. L'occasion de promouvoir la qualité de l'enseignement ainsi que la recherche clinique, translationnelle et fondamentale appliquées au CHL.

Céline Buldgen

«Cette première édition du «Education & Research Day», nous offre l'opportunité de partager les différentes activités de recherche et d'enseignement réalisées au CHL. Elle est finalement une belle occasion de remercier et de valoriser les travaux scientifiques des médecins du CHL. Eux qui, à côté de leur pratique clinique quotidienne, ont cette volonté de donner ce «supplément de qualité» qu'offre la recherche et l'enseignement à la médecine», raconte le Dr Catherine Boisanté, Directrice Médicale du CHL, aidée conjointement par le Dr Marc Schlesser dans la concrétisation de ce projet.

Une tradition scientifique et académique

Depuis de nombreuses années, le CHL promeut l'enseignement et la recherche, éléments essentiels dans la recherche permanente d'une meilleure qualité de soins. Une stratégie qui fonctionne et qui offre d'ailleurs d'excellents résultats observables dans le bilan 2012-2013 (315 publications scientifiques de haute qualité, 98 études cliniques en cours, 41 maîtres de stage se sont activement impliqués dans la formation de la future relève médicale, dont 103 médecins en voie de spécialisation et 147 étudiants provenant de différentes facultés).
Ces différentes activités se font en association avec des partenaires académiques et scientifiques aussi bien luxembourgeois qu'internationaux. Elles constituent le lien translationnel entre les centres de recherche fondamentale. Notons les relations privilégiées du CHL avec le CRP-Santé, IBBL et le LCSB ainsi qu'avec l'Université du Luxembourg.

Troix prix d'excellence

Le programme de cette journée d'échanges a été marqué par la présentation d'une dizaine de travaux scientifiques variés. Revenons sur trois présentations scientifiques primées.

1. CHL JUNIOR SCIENTIFIC EXCELLENCE AWARD 2012/2013

"Le CHL Junior Scientific Excellence Prize" a été décerné pour la 3e année consécutive. Le jeune médecin en voie de spécialisation en ORL, le Dr Wen Hsieh, se l'est vu remettre pour sa contribution au développement d'une Unité d'Olfaction et de Gustation au Grand-Duché du Luxembourg.

Le goût et l'odorat

«Les papilles gustatives permettent de percevoir les 5 goûts fondamentaux: le salé, le sucré, l'amer, l'acide et le glutamate. Les saveurs, quant à elles, sont perçues par le système olfactif. Quand on perd l'odorat, on perd le goût», rappelle d'emblée le Dr Wen Hsieh. *«Les patients qui viennent en clinique ont une confusion entre le goût et l'odorat. Ils se plaignent d'avoir perdu le goût alors qu'en réalité, ils ont perdu l'odorat. Le système olfactif reste discret mais il est pourtant bien plus performant que les systèmes visuel et auditif. Les humains sont capables de discriminer plus d'un trillion d'odeur !»*, conclut-il.

Des troubles olfactifs

Selon une récente étude portée à l'échelon national, environ 12,8% de la population luxembourgeoise souffre de dysfonctions olfactives et plus de 3,6 millions d'habitants sont anosmiques. Au sein de la population plus âgée, on observe que 62,5% de ces personnes souffrent de dysfonctions olfactives.
Les conséquences sont multiples au niveau des besoins humains essentiels (pyramide de Maslow):

- difficultés à distinguer le goût des aliments. Le comportement alimentaire de la personne change avec un risque élevé d'obésité et d'autres troubles alimentaires. Ces conséquences sont accentuées chez les personnes âgées et les personnes en radiothérapie et/ou chimiothérapie présentant bien

souvent une dénutrition.
- impossibilité de sentir l'odeur du gaz et de la fumée, sources d'anxiété et d'angoisse
- développement du «mild cognitive impairment»
- dépression, isolement social, troubles esthétiques, décès,…

La création d'une Unité d'Olfaction et de Gustation au Grand-Duché fait suite à la rédaction d'un manuscrit par le Dr Wen Hsieh. Elle traduit également sa volonté de perpétuer son travail et de mettre à profit ses recherches dans ce domaine. Le manuscrit permet ainsi aux futurs assistants et chefs de clinique d'être mieux informés sur les troubles schémosensoriels dans le but d'aider de manière optimale les patients.

Protocole du Dr Wen Hsieh

Examen clinique à l'aide d'un endoscope + anamnèse, tests olfactif et gustatif: test du seuil olfactif, stylos imprégnés d'odeur spécifiques… Imagerie: CT Scan ou IRM afin d'établir un pronostic correct. La prise en charge du patient peut ensuite être ciblée à l'aide d'un tableau reprenant les cas cliniques particuliers (parkinson, alzheimer…).

Bénéfice majeur pour le luxembourg

L'Unité d'Olfaction et de Gustation permet de poser un diagnostic dans 80% des cas, d'exclure des étiologies graves et de rassurer le patient, de donner un pronostic et de proposer un traitement si possible, d'informer des risques en cas d'anosmie notamment et de proposer des solutions adaptées, de proposer un suivi et de diriger les patients vers d'autres disciplines concernées.

Recherche clinique translationnelle

Comme le souligne le Dr Wen Hsieh, peu de centres et de cliniciens s'intéressent à l'olfaction et à la gustation, actuellement. La recherche clinique s'en ressent. Or, tellement de connaissances scientifiques pourraient être exploitées dans le cadre de la recherche clinique. Les outils utilisés pour la recherche clinique dans ce domaine sont les tests psycho-physiques standardisés, les études électrophysiologiques et d'imagerie visuelle.
Des améliorations sont possibles en ayant davantage de cliniciens (in)formés, plus de collaborations entre les services, plus de centres adéquats.
L'Unité d'Olfaction et de Gustation au Luxembourg collabore d'ailleurs avec *d'autres* «Smell and Taste Clinics» situées à Genève ou à Dresde (Allemagne). Une prochaine collaboration sera certainement prévue avec l'Université de Rockefeller où se trouve actuellement le Dr Wen Hsieh.
Pour conclure son exposé, celui-ci a rappelé la nécessité d'une multidisciplinarité dans la prise en charge des patients et la recherche clinique. Il a également annoncé, en primeur, qu'une molécule est actuellement étudiée aux USA, celle-ci permettrait d'augmenter la fonction olfactive des humains.

2. CHL SENIOR SCIENCE AWARD – CLINICAL RESEARCH 2012/2013

Targeted Temperature Management (TTM) à 33°C contre 36°C
Le Dr P. Stammet, Anesthésiste au CHL, a présenté les résultats de l'étude «*Target Temperature Management (TTM)*» se portant sur 950 patients admis dans 36 unités de soins intensifs d'Europe et d'Australie, ayant subi un arrêt cardiaque. Le Dr Pascal Stammet a participé à l'analyse en coordonnant l'étude au sein de l'unité des soins intensifs du CHL auprès de 39 patients.
Les principaux objectifs du TTM étaient d'évaluer les avantages et les inconvénients d'une gestion de la température ciblée à 33°C contre 36°C, d'éviter la fièvre chez les patients après un arrêt cardiaque, dans les deux groupes.

Une température à 36°C est de prime abord intéressante étant donné qu'elle est bien en dessous de la température fébrile et qu'elle correspond pratiquement à la température moyenne d'admission après un arrêt cardiaque.
Cependant, les recommandations internationales actuelles pour la prise

Services et informations gratuits

Pfizer for PROFESSIONALS

www.pfizerpro.lu

140230 – Feb 2014

en charge des patients comateux après un arrêt cardiaque préconisent d'abaisser la température corporelle à 32-34°C. Ces recommandations sont essentiellement basées sur deux études cliniques publiées en 2002 qui ont comparé le refroidissement (32-34°C) à l'absence de refroidissement. Après une réanimation fructueuse, les patients développaient une fièvre mais il était difficile d'identifier dans cette population si le refroidissement en soi était supérieur à l'évitement de la fièvre. L'étude TTM a permis d'examiner cette question en comparant les deux niveaux de température corporelle.

Les résultats remettent finalement en question les recommandations émises. En effet, les survivants inconscients après un arrêt cardiaque (en dehors de l'hôpital) et maintenus à 36°C ont montré des taux de survie identiques aux patients refroidis à 33°C. Taux de survie à 52% pour les patients maintenus à 36°C et taux de survie à 50% pour ceux maintenus à 33°C.
Après 6 mois, les fonctions cérébrales étaient conservées tant chez les patients maintenus à 36°C que chez ceux refroidis à 33°C. Par conséquent, cette étude TTM soulève la question de savoir si éviter l'hyperthermie n'est pas aussi efficace que le refroidissement après un arrêt cardiaque.

3. CHL SENIOR SCIENCE AWARD – TRANSLATIONAL RESEARCH 2012/2013

Microbiome et diabète de type 1
D'après le Dr C. de Beaufort, Pédiatre diabétologue au CHL, la prise en charge du diabète de type 1 chez les enfants de moins de 15 ans doit être améliorée. En effet, à l'heure actuelle, les complications liées à ce type de pathologie n'ont toujours pas été éliminées, ni contrôlées dans la majorité des cas. Deux études se sont dès lors intéressées au microbiome jouant un rôle majeur dans le métabolisme et la modulation du système immunitaire.

La première: COSMIC
Exploration de la colonisation, la succession et l'évolution du microbiome gastro-intestinal humain dès la naissance à l'enfance, description de l'évolution du microbiome chez les enfants sains et à hauts risques susceptibles de développer le diabète de type 1.

La deuxième: MUST
Diabetes Multiples Family Study fait le lien entre le microbiome et la génétique avec l'état d'évolution de la maladie.

Objectifs de l'étude MUST

- Fournir une évaluation détaillée métagénomique et génomique des communautés microbiennes gastro-intestinales et le génome de l'hôte, chez des enfants issus de familles atteintes de diabète de type 1.
- Intégrer les données de l'information génomique sur le microbiome gastro-intestinal afin d'identifier des modèles de dérégulation fonctionnelle.
- Découvrir les modificateurs potentiels de la maladie soit sur le génome de l'hôte soit le site microbiotique, par comparaison avec les voies cellulaires, les processus et les complexes déjà connus.

Le Dr C. de Beaufort précise: «*Tout d'abord, je tiens à remercier en particulier IBBL et le LCSB pour leur appui dans le développement et le suivi de cette recherche MUST. Les principales causes du diabète de type 1, à savoir les prédispositions génétiques et les anomalies immunitaires, restent encore relativement méconnues. Nous ne savons toujours pas comment ces deux facteurs sont liés, ni pourquoi un enfant développe le diabète et l'autre non au sein d'une même famille. Des hypothèses sur le rôle des facteurs environnementaux dans l'apparition du diabète existent également. Avec les possibilités actuelles d'étudier le microbiome, nous pouvons davantage comprendre le mécanisme d'apparition du diabète de type 1. Nous avons d'ailleurs pu identifier au sein d'une même famille une bactérie appelée «parabacteroides distasonis», associée à un meilleur fonctionnement immunologique. Maintenant, reste à savoir si cette bactérie peut se retrouver au sein d'une autre famille ? Dépend-elle de la génétique ou d'un seul type de diabète insulino-dépendant ? Tant de questions, pour de multiples réponses…*
Une chose est certaine, l'exploration de nouvelles techniques permettra de comprendre davantage d'où vient le diabète, comment il s'installe, comment le prévenir et le retarder.» ■

Conception de la TTM – Dr P. Stammet

- 900 patients sur base d'un taux de mortalité d'environ 50%,
- Règles normalisées pour le pronostic à l'aveugle après 108 heures,
- Règles normalisées pour le retrait du soutien à la vie,
- Evaluation des résultats à l'aveugle,
- Présence d'un monitoring externe.

Design novateur et chronologie

- Intervention sur la température durant 36 heures,
- Tous les patients mis sous sédation et ventilés au minimum durant 36 heures,
- Feed-back contrôlé des dispositifs de refroidissement chez tous les patients,
- Dispositifs intravasculaires ou de surface.

Critères d'inclusion

- Arrêt cardiaque hors de l'hôpital,
- Adulte (18 ans et plus),
- Cause cardiaque présumée,
- Tous les rythmes initiaux,
- Personne inconsciente (échelle de Glasgow <8),
- Retour stable à une circulation spontanée.

Critères d'évaluation

- Le résultat principal est la survie du patient,
- Critères secondaires: mortalité et fonction neurologique faibles à 180 jours, performance cérébrale, modification de l'échelle de Rankin,
- Evénements indésirables graves survenus.

Seroquel XR® extended release tablets
quetiapine

Bruxelles, date de la poste

Cher Docteur,

Astrazeneca a le plaisir de vous annoncer que le **Seroquel XR 50 mg** est également disponible en conditionnement de **30 comprimés**.

	Quantité	Prix en (€)	% remboursé
Seroquel XR 50 mg	10	15,50	-
Seroquel XR 50 mg	30	28,04	80
Seroquel XR 200 mg	100	87,86	80
Seroquel XR 300 mg	100	127,30	80
Seroquel XR 400 mg	100	166,71	80

Seuls les conditionnements de **100 comprimés** sont remboursés pour le Seroquel XR 200mg / 300mg / 400mg.

Seroquel XR est indiqué dans la schizophrénie, les troubles bipolaires ainsi qu'en traitement adjuvant dans le trouble dépressif majeur unipolaire.

Si vous désirez recevoir plus d'informations concernant ce produit, n'hésitez pas à contacter le département médical + 32 800 14 118 ou par mail : info.be@astrazeneca.com

Nous espérons que cette information vous est utile et restons à votre disposition pour toute question. Veuillez agréer, cher Docteur, l'expression de nos salutations distinguées.

Sophie Masset
Marketing Manager

AstraZeneca
Health Connects Us All

NS Approval ID 106508 Revision date 01/2014

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT SEROQUEL XR 50 mg, comprimés à libération prolongée SEROQUEL XR 150 mg, comprimés à libération prolongée SEROQUEL XR 200 mg, comprimés à libération prolongée SEROQUEL XR 300 mg, comprimés à libération prolongée SEROQUEL XR 400 mg, comprimés à libération prolongée **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** SEROQUEL XR 50 mg contient 50 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine) Excipient: 119 mg de lactose (anhydre) par comprimé SEROQUEL XR 150 mg contient 150 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine) Excipient: 71 mg de lactose (anhydre) par comprimé SEROQUEL XR 200 mg contient 200 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine) Excipient: 50 mg de lactose (anhydre) par comprimé SEROQUEL XR 300 mg contient 300 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine) Excipient: 47 mg de lactose (anhydre) par comprimé SEROQUEL XR 400 mg contient 400 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine) Excipient: 15 mg de lactose (anhydre) par comprimé Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé à libération prolongée. Les comprimés de SEROQUEL XR 50 mg sont de couleur pêche et gravés « XR 50 » sur une face. Les comprimés de SEROQUEL XR 150 mg sont blancs et gravés « XR 150 » sur une face. Les comprimés de SEROQUEL XR 200 mg sont jaunes et gravés « XR 200 » sur une face. Les comprimés de SEROQUEL XR 300 mg sont jaune-clair et gravés « XR 300 » sur une face. Les comprimés de SEROQUEL XR 400 mg sont blancs et gravés « XR 400 » sur une face. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** SEROQUEL XR est indiqué pour: le traitement de la schizophrénie, y compris: la prévention des rechutes chez les patients schizophrènes stables qui sont maintenus sous SEROQUEL XR. le traitement des troubles bipolaires: Pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires. Pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires. Pour la prévention de la récidive chez des patients présentant des troubles bipolaires, dont l'épisode maniaque ou dépressif a répondu au traitement par la quétiapine. le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un Trouble Dépressif Majeur unipolaire (TDM), et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Avant de débuter le traitement, le prescripteur devra prendre en compte le profil de sécurité de SEROQUEL XR (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). **4.2 Posologie et mode d'administration** Les schémas posologiques diffèrent suivant l'indication. Il convient donc de bien s'assurer que le patient reçoit une information claire sur la posologie adaptée à son état. SEROQUEL XR doit être pris en une seule prise journalière, en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être divisés, mâchés ou écrasés. ***Adultes :*** **Pour le traitement de la schizophrénie et des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires** SEROQUEL XR doit être pris au moins une heure avant un repas. La posologie journalière de départ est de 300 mg au jour 1 et 600 mg au jour 2. La posologie journalière recommandée est de 600 mg, mais elle peut être augmentée jusqu'à 800 mg par jour suivant les besoins cliniques. La dose sera adaptée dans l'intervalle de doses efficaces allant de 400 à 800 mg/jour, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie pour le traitement d'entretien de la schizophrénie. **Pour le traitement des épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires** SEROQUEL XR doit être pris au moment du coucher. La dose journalière totale pendant les 4 premiers jours de traitement est de: 50 mg (jour 1), 100 mg (jour 2), 200 mg (jour 3) et 300 mg (jour 4). La dose recommandée est de 300 mg par jour. Dans les études cliniques, aucun bénéfice additionnel n'a été observé dans le groupe de patients traités avec 600 mg par rapport au groupe traité avec 300 mg par jour (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Certains patients individuels peuvent tirer bénéfice d'une dose de 600 mg. Des doses supérieures à 300 mg ne doivent être instaurées que par des médecins expérimentés dans le traitement des troubles bipolaires. Au cas par cas et dans l'éventualité de problème de tolérance, les études cliniques ont montré qu'une réduction de la dose jusqu'à la dose minimum de 200 mg pouvait être envisagée. **Pour la prévention de la récidive dans les troubles bipolaires** Pour la prévention de la récidive des épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs dans les troubles bipolaires, les patients qui ont répondu au SEROQUEL XR pour le traitement aigu des troubles bipolaires doivent continuer le traitement par SEROQUEL XR à la même dose administrée au moment du coucher. SEROQUEL XR peut être ajusté en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient dans l'intervalle de dose de 300 mg à 800 mg par jour. Il est important d'utiliser la dose minimale efficace pour le traitement de maintien. **Utilisation en traitement adjuvant dans les épisodes dépressifs majeurs du Trouble dépressif majeur (TDM)** SEROQUEL XR doit être administré avant le moment du coucher. La posologie journalière de départ est de 50 mg aux jours 1 et 2, de 150 mg aux jours 3 et 4. Un effet anti-dépresseur a été constaté à des doses de 150 mg/jour et 300 mg/jour au cours d'études à court terme en traitement adjuvant. La quétiapine doit être prise en association au traitement antidépresseur, le cas échéant, et le titrage initial, la surveillance et le titrage ultérieur doivent être effectués en fonction de la réponse clinique (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP) et à la dose de 50 mg/jour lors d'études à court terme en monothérapie. Il y a un risque supérieur de survenue d'effets indésirables aux doses plus élevées. Les prescripteurs doivent donc s'assurer que la dose minimale efficace est utilisée pour le traitement, en commençant à la posologie de 50 mg/jour. La nécessité d'augmenter la dose de 150 à 300 mg/jour reposera sur une évaluation individuelle du patient. ***Passage de SEROQUEL, comprimés à libération immédiate, à SEROQUEL XR*** Les patients actuellement traités par des prises séparées de SEROQUEL, comprimés à libération immédiate peuvent, en vue de simplifier la prise, passer à SEROQUEL XR, en prenant une dose journalière totale identique en une prise par jour. Des ajustements posologiques individuels peuvent être nécessaires. Personnes âgées: Comme il est de règle avec d'autres antipsychotiques et anti-dépresseurs, SEROQUEL XR doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés, en particulier lors de l'instauration du traitement. Il peut s'avérer nécessaire d'adapter plus progressivement la dose et la dose thérapeutique journalière de SEROQUEL XR peut être inférieure à celle des patients plus jeunes. Chez les patients âgés, la clairance plasmatique moyenne de la quétiapine était diminuée de 30 à 50% par comparaison à des patients plus jeunes. Chez les patients âgés, la dose de départ sera 50 mg/jour. La dose peut être augmentée par paliers de 50 mg/jour jusqu'à l'obtention d'une dose efficace, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient. Chez les patients âgés présentant des épisodes dépressifs majeurs dans le cadre d'un trouble dépressif majeur (TDM), la posologie initiale sera 50 mg/jour pour les trois premiers jours, augmentée à 100 mg/jour au jour 4 et 150 mg/jour au jour 8. La dose minimale efficace devra être utilisée, en commençant avec 50 mg/jour. Si, à titre individuel, une augmentation de la dose à 300 mg/jour est cliniquement justifiée, elle ne pourra pas se faire avant le 22ème jour. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été évaluées chez les patients âgés de plus de 65 ans présentant des épisodes dépressifs dans le cadre de troubles bipolaires. Enfants et adolescents: SEROQUEL XR n'est pas recommandé pour l'utilisation chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans, étant donné le manque de données pour étayer son utilisation chez ce groupe de patients. Les informations disponibles à partir d'études cliniques contrôlées versus placebo sont présentées dans les rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi', 'Effets indésirables', 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP. Insuffisance rénale: Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les insuffisants rénaux. Insuffisance hépatique: La quétiapine est largement métabolisée par le foie. SEROQUEL XR doit dès lors être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique connue, en particulier pendant la période d'instauration du traitement. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la dose initiale sera de 50 mg/jour. La posologie peut ensuite être augmentée par paliers de 50 mg/jour jusqu'à obtention d'une posologie efficace, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient individuel. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament. Une administration concomitante avec des inducteurs puissants des enzymes hépatiques (CYP3A4), tels que les antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine ou barbiturates), les antituberculeux (rifampicine) ou les préparations à base de millepertuis (Hypericum perforatum) et autres formes d'interactions' du RCP). **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Comme SEROQUEL XR est indiqué pour le traitement de la schizophrénie, du trouble bipolaire ainsi qu'en traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un TDM, le profil de sécurité devra être interprété en fonction du diagnostic individuel du patient et de la dose reçue. L'efficacité et la sécurité à long terme d'une utilisation en traitement adjuvant chez des patients présentant un TDM n'ont pas été évaluées, cependant l'efficacité et la sécurité à long terme d'une utilisation en monothérapie ont été évaluées chez des patients adultes (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). ***Enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans):*** La quétiapine est déconseillée pour l'utilisation chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans, étant donné le manque de données pour étayer son utilisation chez ce groupe de patients. Des études cliniques avec la quétiapine ont montré qu'en plus du profil de sécurité connu identifié chez les adultes (voir rubrique 'Effets indésirables'), certains effets indésirables se produisaient à une plus grande fréquence chez les enfants et les adolescents que chez les adultes (augmentation de l'appétit, augmentation de la prolactine sérique, vomissements, rhinite et syncope) ou peuvent avoir différentes implications chez les enfants et les adolescents (symptômes extrapyramidaux et irritabilité) et un effet indésirable qui n'avait pas été vu antérieurement dans les études chez l'adulte a été identifié (augmentation de la pression sanguine). Des modifications des tests de fonction thyroïdienne ont également été observées chez les enfants et les adolescents. De plus, les implications sur la sécurité à long-terme du traitement par la quétiapine sur la croissance et la maturation n'ont pas été étudiées au-delà de 26 semaines. Les implications à long terme sur le développement cognitif et comportemental ne sont pas connues. Lors d'études cliniques contrôlées versus placebo chez des enfants et des adolescents, la quétiapine était associée à une augmentation de fréquence des symptômes extrapyramidaux (EPS) par comparaison avec le placebo chez des patients traités pour schizophrénie, manie bipolaire et la dépression bipolaire (voir rubrique 'Effets indésirables'). ***Suicide/pensées suicidaires ou aggravation clinique:*** La dépression est associée à une augmentation du risque de pensées suicidaires, d'auto-mutilation et de suicide (événements de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque de suicide peut augmenter au tout début de rétablissement. De plus, les médecins doivent considérer le risque potentiel d'événements de type suicidaire après l'arrêt brusque du traitement par la quétiapine, à cause des facteurs de risque connus pour la maladie traitée. D'autres troubles psychiatriques pour lesquels la quétiapine est prescrite peuvent également être associés à une augmentation du risque d'événements liés au suicide. De plus, ces troubles peuvent s'accompagner d'épisodes dépressifs majeurs. Les mêmes mesures de précaution que celles observées lors du traitement des patients présentant des épisodes dépressifs majeurs doivent donc être prises lors du traitement de patients souffrant d'autres troubles psychiatriques. Des antécédents de comportements ou pensées suicidaires, ou un niveau important de pensées suicidaires avant l'instauration du traitement courent un plus grand risque de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide et doivent être surveillés étroitement pendant le traitement. Une méta-analyse d'études cliniques, contrôlés par placebo, portant sur l'utilisation d'antidépresseurs chez des adultes souffrant de troubles psychiatriques a mis en évidence une augmentation du risque de comportement suicidaire sous antidépresseurs, par rapport au placebo, chez les patients de moins de 25 ans. Une surveillance étroite des patients, et en particulier des patients à risque élevé, est nécessaire en cas de traitement médicamenteux, surtout au début du traitement et après un ajustement de la dose. Les patients (et les personnes qui les soignent) doivent être prévenus de la nécessité de détecter la survenue d'une aggravation clinique, d'un comportement suicidaire, ou de pensées suicidaires et de tout changement inhabituel du comportement, et de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de ces symptômes. Lors d'études à court terme contrôlées par placebo chez des patients présentant des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires, une augmentation du risque d'événements liés au suicide a été observé chez les jeunes adultes (moins de 25 ans) traités avec la quétiapine par comparaison avec ceux traités par placebo (3,0% versus 0%, respectivement). Lors d'études cliniques chez des patients avec un TDM, la fréquence des événements liés au suicide chez les jeunes adultes (de moins de 25 ans) était de 2,1% (3/144) pour la quétiapine et 1,3 % (1/75) pour le placebo. ***Symptômes extrapyramidaux:*** Lors d'études cliniques contrôlées versus placebo chez des patients adultes, la quétiapine était associée à une augmentation de la fréquence des symptômes extrapyramidaux (EPS) par rapport au placebo chez les patients traités pour des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires et dans le trouble dépressif majeur (voir rubrique 'Effets Indésirables' et 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). L'utilisation de la quétiapine a été associée à l'apparition d'une akathisie, caractérisée par une agitation subjectivement désagréable ou inquiétante et la nécessité de bouger souvent liée à une incapacité à rester assis ou debout tranquillement. Ce tableau survient principalement au cours des premières semaines du traitement. Une augmentation de la dose peut s'avérer nocive chez les patients qui développent ces symptômes. Dyskinésie tardive: En cas d'apparition de signes et de symptômes de dyskinésie tardive, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par la quétiapine devront être envisagés. Les symptômes de dyskinésie tardive peuvent s'aggraver ou même survenir après l'arrêt du traitement (voir rubrique 'Effets Indésirables'). ***Somnolence et sensations vertigineuses:*** Le traitement par la quétiapine a été associé à de la somnolence et à des symptômes apparentés, tels que la sédation (voir rubrique 'Effets Indésirables'). Lors d'études cliniques relatives au traitement de patients présentant une dépression bipolaire ou un trouble dépressif majeur, l'apparition des symptômes était généralement observée dans les 3 premiers jours du traitement et était principalement d'intensité faible à modérée. Les patients présentant une dépression bipolaire et les patients présentant un épisode dépressif majeur dans le cadre d'un TDM qui présentent une somnolence d'intensité sévère pourront nécessiter un suivi plus régulier pendant 1 semaine après l'arrêt du traitement. Une amélioration des symptômes a été observée à partir de la 2ème semaine de traitement. Le traitement par la quétiapine a été associé à une tension orthostatique et à des sensations vertigineuses en rapport (voir rubrique 'Effets Indésirables') qui, comme la somnolence, apparaissent habituellement au cours de la période d'adaptation posologique initiale. Cela peut majorer la survenue de blessures accidentelles (chute), particulièrement dans la population âgée. Dès lors, les patients doivent être avertis de la nécessité d'être prudents jusqu'à ce qu'ils soient familiarisés avec les effets possibles du médicament. ***Système cardiovasculaire:*** La quétiapine doit être administrée avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue, une maladie cérébrovasculaire ou tout autre facteur prédisposant à l'hypotension. La quétiapine peut induire une hypotension orthostatique, en particulier pendant la période d'adaptation posologique initiale. Dans ce cas, il convient d'envisager une réduction de la dose ou une augmentation plus progressive. Un schéma d'ajustement plus lent peut être envisagé chez les patients souffrant d'une affection cardiovasculaire sous-jacente. ***Convulsions:*** Dans des études cliniques contrôlées portant sur des patients sous quétiapine ou placebo, aucune différence de fréquence des convulsions n'est apparue. Aucune donnée n'est disponible quant à la fréquence des convulsions chez les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs. Comme pour les autres antipsychotiques, la prudence s'impose lors du traitement de patients ayant des antécédents de convulsions (voir rubrique 'Effets Indésirables'). ***Syndrome malin des neuroleptiques:*** Le syndrome malin des neuroleptiques a été associé au traitement par antipsychotiques, y compris la quétiapine (voir rubrique 'Effets Indésirables'). Les manifestations cliniques comprennent une hyperthermie, une altération de la conscience, une rigidité musculaire, une dysautonomie et une augmentation de la créatine phosphokinase. Dans ce cas, le traitement par la quétiapine doit être arrêté et un traitement médical approprié sera instauré. *Neutropénie sévère et agranulocytose:* Dans des études cliniques avec la quétiapine, des cas peu fréquents de neutropénie sévère (nombre de neutrophiles < 0,5 x 10^9/l) ont été rapportés. Dans la plupart des cas, la neutropénie sévère s'est manifestée dans les quelques mois après l'instauration du traitement par la quétiapine. Il n'existait pas de lien évident avec la dose. Durant l'expérience après la commercialisation, quelques cas ont été fatals. Les possibles facteurs de risque de neutropénie comprennent la préexistence d'un nombre peu élevé de globules blancs et des antécédents de neutropénie induite par des médicaments. Cependant, quelques cas se sont produits chez des patients sans facteurs de risque pré-existants. La quétiapine doit être arrêtée chez les patients dont le nombre de neutrophiles est < 1,0 x 10^9/l. Ces patients doivent être suivis de près afin de déceler tout signe et tout symptôme d'infection et le nombre de neutrophiles doit être surveillé (jusqu'à ce que le nombre dépasse 1,5 x 10^9/l) (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Une neutropénie doit être considérée chez des patients présentant une infection ou de la fièvre, particulièrement en absence de facteurs prédisposant évidents et doit être prise en charge sur le plan clinique de façon appropriée. ***Interactions:*** Voir aussi rubrique 'Interactions' avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP. L'utilisation concomitante de quétiapine et d'un puissant inducteur des enzymes hépatiques, comme la carbamazépine ou la phénytoïne, diminue significativement les concentrations plasmatiques de quétiapine, ce qui peut affecter l'efficacité du traitement par la quétiapine. Chez les patients traités par un inducteur des enzymes hépatiques, le médecin ne prescrira la quétiapine que s'il estime que les bénéfices de celle-ci l'emportent sur les risques liés à l'abandon de l'inducteur d'enzymes hépatiques. Il est important que tout changement du traitement par inducteur soit graduel et qu'il soit remplacé si nécessaire par un médicament non inducteur (p. ex. le valproate sodique). ***Poids:*** Une prise de poids a été rapportée chez des patients traités par la quétiapine. Celle-ci doit être contrôlée et prise en charge sur le plan clinique de façon appropriée, conformément aux recommandations en usage pour les antipsychotiques (voir rubriques 'Effets indésirables'et 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). ***Hyperglycémie:*** Une hyperglycémie et /ou l'apparition ou l'exacerbation d'un diabète parfois associé à une acidocétose ou à un coma, dont quelques cas fatals, ont été rarement rapportées (voir rubrique 'Effets indésirables'). Dans certains cas, une augmentation préalable du poids corporel a été rapportée, ce qui peut être un facteur prédisposant. Une surveillance clinique appropriée est préconisée conformément aux recommandations en usage pour les antipsychotiques. Chez les patients traités par un antipsychotique, y compris la quétiapine, la recherche régulière de signes et symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et faiblesse) doit être effectuée et les patients présentant un diabète sucré ou des facteurs de risque de diabète sucré doivent être contrôlés régulièrement afin de dépister toute détérioration du contrôle de la glycémie. Le poids doit être contrôlé régulièrement. **Lipides:** Des augmentations des triglycérides, du cholestérol LDL et du cholestérol total, et des diminutions du cholestérol HDL ont été observées au cours d'études cliniques avec la quétiapine (voir rubrique 'Effets indésirables'). Ces changements lipidiques devront être pris en charge de manière cliniquement appropriée. **Risque métabolique:** Etant donné les changements observés sur le poids, la glycémie (voir hyperglycémie) et les lipides au cours des études cliniques, une aggravation du profil de risque métabolique peut survenir chez les patients (y compris ceux ayant des valeurs de base normales), et celle-ci devra être prise en charge de manière cliniquement appropriée (voir aussi rubrique 'Effets indésirables'). **Allongement de QT:** Lors des études cliniques et en cas d'utilisation conforme au RCP, la quétiapine n'était pas associée à un allongement persistant de l'intervalle QT en valeur absolue. Après commercialisation, un allongement de l'intervalle QT a été rapporté avec la quétiapine administrée aux doses thérapeutiques (voir rubrique 'Effets indésirables') et lors de surdosages (voir rubrique 'Surdosage' du RCP). Comme c'est le cas pour d'autres antipsychotiques, la prudence s'impose lorsque la quétiapine est prescrite à des patients présentant une maladie cardiovasculaire ou des antécédents familiaux d'allongement du QT. La prudence est également de rigueur lorsque la quétiapine est prescrite soit avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, soit avec des neuroleptiques, en particulier chez les personnes âgées, chez les patients avec un syndrome du QT long congénital, en cas de décompensation cardiaque congestive, d'hypertrophie cardiaque, d'hypokaliémie ou d'hypomagnésiémie (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). ***Sevrage:*** Après un arrêt brusque de la quétiapine, ont été rapportés des symptômes aigus de sevrage tels qu'insomnie, nausées, céphalées, diarrhées, vomissements, sensations vertigineuses et irritabilité. Un sevrage progressif sur une période d'au moins une à deux semaines est souhaitable (voir rubrique 'Effets indésirables'). ***Patients âgés souffrant de psychose liée à une démence:*** La quétiapine n'est pas approuvée pour le traitement des patients souffrant de psychose liée à la démence. Lors d'études cliniques randomisés contrôlées versus placebo sur des populations atteintes de démence, le risque d'effets indésirables cérébrovasculaires était presque triplé avec certains antipsychotiques atypiques. Le mécanisme responsable de cette augmentation du risque n'est pas connu. Une augmentation du risque ne peut être exclue avec d'autres antipsychotiques ou dans d'autres populations de patients. La quétiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral. Une méta-analyse a signalé que les patients âgés souffrant de psychose liée à la démence courent un plus grand risque de décès sous antipsychotiques atypiques que sous placebo. Cependant, dans deux études contrôlées par placebo d'une durée de 10 semaines portant sur l'administration de quétiapine à la même population de patients (n=710, âge moyen: 83 ans, extrêmes: 56-99 ans), l'incidence de décès chez les patients traités par la quétiapine a été de 5,5% contre 3,2% dans le groupe placebo. Les patients inclus dans ces études sont décédés pour des raisons diverses qui étaient prévisibles dans cette population. Ces données ne prouvent pas qu'il existe un lien de causalité entre le traitement par la quétiapine et le décès de patients âgés souffrant de démence. ***Dysphagie:*** Une dysphagie a été rapportée avec la quétiapine (voir rubrique 'Effets indésirables'). La quétiapine doit être utilisée avec précaution chez des patients risquant de développer une pneumonie d'inhalation. ***Constipation et obstruction intestinale:*** La constipation représente un facteur de risque d'obstruction intestinale. Des cas de constipation et d'obstruction intestinale ont été rapportés avec la quétiapine (voir rubrique Effets indésirables). Parmi eux, des cas fatals ont été rapportés chez des patients qui ont un risque élevé d'obstruction intestinale, y compris ceux qui reçoivent plusieurs médications concomitantes diminuant la motilité intestinale et/ou ne rapportant pas les symptômes de constipation. ***Thrombo-embolies veineuses:*** Des cas de thrombo-embolies veineuses ont été rapportés avec des antipsychotiques. Puisque les patients traités avec des antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risques acquis pour les thrombo-embolies veineuses, tous les facteurs de risque pour les thrombo-embolies veineuses doivent être identifiés avant et pendant le traitement avec la quétiapine et des mesures préventives doivent être mises en place. ***Pancréatite:*** Des cas de pancréatites ont été rapportés lors des études cliniques et après commercialisation. Parmi les cas rapportés après commercialisation, bien que des facteurs confondants n'aient été retrouvés dans tous les cas, plusieurs patients présentaient des facteurs connus pour être associés à des pancréatites tels que taux de triglycérides élevés (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'), calculs biliaires et consommation d'alcool. ***Information supplémentaire:*** Les données sur l'association de la quétiapine avec le lithium dans le traitement aigu des épisodes maniaques modérés à sévères sont limitées, un traitement combiné a cependant été bien toléré (voir rubriques 'Effets indésirables'et 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Les données ont révélé un effet additif à la 3ème semaine. ***Lactose:*** Les comprimés de SEROQUEL XR contiennent du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament. **4.5 Effets indésirables** Les effets indésirables les plus couramment rapportés avec la quétiapine (≥10%) sont: somnolence, sensations vertigineuses, bouche sèche, maux de tête, symptômes de sevrage (arrêt du traitement), élévation des taux sériques de triglycerides, élévations du cholestérol total (principalement du cholestérol LDL), diminution du cholestérol HDL, gain pondéral, diminution de l'hémoglobine et symptômes extrapyramidaux. Les fréquences des effets indésirables associés à un traitement par quétiapine sont présentées sous forme de tableau (tableau 1), selon le format recommandé par le «Conseil pour les Organisations Internationales des Sciences Médicales» (groupe de travail CIOMS III, 1995). **Tableau 1 Effets indésirables associés au traitement avec la quétiapine** Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). *Affections hématologiques et du système lymphatique* Très fréquent: diminution de l'hémoglobine[23] Fréquent: leucopénie[1,29], diminution du nombre de neutrophiles, augmentation des éosinophiles[29] Peu fréquent: thrombocytopénie, anémie, diminution du nombre de plaquettes[14] Rare : Agranulocytose[27] Indéterminé: neutropénie[1] *Affections du système immunitaire* Peu fréquent: hypersensibilité[2] ***Affections endocriniennes*** Fréquent: hyperprolactinémie[16], diminution de la T_4 totale[25], diminution de la T_4 libre[25], diminution de la T_3 totale[25], diminution de la TSH[29] Peu fréquente: diminution de la T_3 libre[25], hypothyroïdie[22] Très rare: sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique *Troubles du métabolisme et de la nutrition* Très fréquent: élévation des taux sériques de triglycérides[11,31], élévations du cholestérol total (principalement du cholestérol LDL)[12,31], diminution du cholestérol HDL[18,31], gain pondéral[9,31] Fréquent: augmentation de l'appétit, élévation du taux de glucose sanguin jusqu'à des valeurs hyperglycémiques[1,21] Peu fréquent: hyponatrémie[20], diabète sucré[1,5,6] Rare: Syndrome métabolique[30] ***Affections psychiatriques*** Fréquent: rêves anormaux et cauchemars, idées suicidaires et comportement suicidaire[21] Rare: Somnambulisme et réactions liées telles que parler pendant le sommeil et trouble du sommeil lié à l'alimentation ***Affections du système nerveux*** Très fréquent: sensations vertigineuses[4,17], somnolence[2,17], céphalées, symptômes extrapyramidaux[1,22] Fréquent: dysarthrie Peu fréquent: convulsions[1], syndrome des jambes sans repos, dyskinésie tardive[1,8], syncope[4,17], *Affections cardiaques* Fréquent: tachycardie[4], palpitations[4] Peu fréquent: allongement du QT[13,19], bradycardie[4] ***Affections oculaires*** Fréquent: vision voilée *Affections vasculaires* Fréquent: hypotension orthostatique[4,17] Rare: Thrombo-embolies veineuses[1] *Affections thoraciques et respiratoires* Fréquent: rhinite[1] *Affections gastro-intestinales* Très fréquent: bouche sèche[1] Fréquent: constipation[1], dyspepsie[1] Peu fréquent: pancréatite[1], diarrhée[1] Rare: Obstruction intestinale/iléus *Affections hépatobiliaires* Fréquent: élévation de l'alanine aminotransférases sériques (ALAT)[3], élévation des taux de gamma-GT[3] Peu fréquent: élévation de l'aspartate aminotransférase sérique (ASAT)[3] Rare: ictère[6], hépatite *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* Très rare: œdème de quincke[6], syndrome de Stevens-Johnson[6] Indéterminé: nécrolyse épidermique toxique, éruthème multiforme ***Affections musculo-squelettiques et systémiques*** Très rare: rhabdomyolyse ***Affections du rein et des voies urinaires*** Peu fréquent: rétention urinaire ***Affections gravidiques, puerpérales et périnatales*** Indéterminé: syndrome de sevrage néonatal[32] *Affections des organes de reproduction et du sein* Peu fréquent: dysfonctionnement sexuel Rare: priapisme, galactorrhée, gonflement de la poitrine, troubles de la menstruation *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* Très fréquent: symptômes de sevrage (arrêt du traitement)[1,10] Fréquent: légère asthénie, œdème périphérique, irritabilité, fièvre Rare: syndrome malin des neuroleptiques[1], hypothermie *Investigations* Rare: élévation de la créatine phosphokinase sanguine[15] [1] Voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'. [2] De la somnolence peut apparaître particulièrement pendant les deux premières semaines de traitement, mais disparaît généralement avec la poursuite du traitement par quétiapine. [3] Des élévations asymptomatiques (modifications de la normale à > 3 x ULN à un moment donné) des transaminases sériques (ALAT, ASAT) ou des gamma-GT ont été observées chez quelques patients traités par la quétiapine. Ces élévations étaient habituellement réversibles avec la poursuite du traitement par la quétiapine. [4] Comme avec d'autres antipsychotiques à action alpha1-adréno-bloquante, la quétiapine peut fréquemment provoquer une hypotension orthostatique associée à des sensations vertigineuses, une tachycardie et, chez certains patients, des syncopes, surtout pendant la période d'adaptation posologique initiale (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). [5] Une exacerbation d'un diabète préexistant a été très rarement signalée. [6] Le calcul de la fréquence de ces effets indésirables a été fait sur la seule base des données post-commercialisation de la forme à libération immédiate de la quétiapine. [7] Des glycémies à jeun ≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l) ou des glycémies non à jeun ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1mmol/l), au moins une fois. [8] Une augmentation du taux de dysphagie avec la quétiapine versus placebo n'a été observée que lors d'études cliniques portant sur la dépression bipolaire. [9] Sur base d'une augmentation de plus de 7% du poids corporel par rapport à la valeur de base. Survient principalement pendant les premières semaines de traitement chez les adultes. [10] Les symptômes de sevrage suivants ont été observés le plus fréquemment au cours d'études cliniques à court terme contrôlées versus placebo et en monothérapie, qui évaluaient les symptômes d'arrêt de traitement: insomnie, nausées, céphalées, diarrhée, vomissements, sensations vertigineuses, et irritabilité. L'incidence de ces réactions avait significativement diminué une semaine après l'arrêt du traitement. [11] Triglycérides ≥ 200 mg/dl (≥ 2,258 mmol/l) (patients ≥ 18 ans) ou ≥ 150 mg/dl (≥ 1,694 mmol/l) (patients < 18 ans) au moins une fois. [12] Cholestérol ≥ 240 mg/dl (≥ 6,206 mmol/l) (patients ≥ 18 ans) ou ≥ 200 mg/dl (≥ 5,172 mmol/l) (patients < 18 ans) au moins une fois. Une augmentation de 56 mg/dl (1,449 mmol/l) (patients ≥ 18 ans) ou de 40 mg/dl (1,035 mmol/l) (patients < 18 ans) au moins une fois, qui ont montré une augmentation statistiquement significative par rapport au placebo. La valeur moyenne de l'augmentation était de 11,7 mg/dl (≥ 1,07 mmol/l). [13] Voir texte ci-dessous. [14] Plaquettes ≤ 100 x 10^9/l au moins une fois. [15] D'après les rapports d'effets indésirables notifiés au cours des études cliniques, l'augmentation de la concentration sanguine de créatine phosphokinase n'est pas associée au syndrome malin des neuroleptiques. [16] Les concentrations de prolactine (patients > 18 ans): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) chez les hommes; > 30 µg/l (> 1304,34 pmol/l) chez les femmes, à un moment quelconque. [17] Peut conduire à des chutes. [18] Cholestérol HDL: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) chez les hommes; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) chez les femmes à un moment quelconque. [19] Incidence des patients ayant présenté un passage de leur QTc de < 450 msec à ≥ 450 msec avec une augmentation ≥ 30 msec. Lors d'études contrôlées versus placebo avec la quétiapine, le changement moyen et l'incidence des patients qui ont présenté une modification de leur QT à une valeur cliniquement significative est similaire pour la quétiapine et le placebo. [20] Déplacement de >132 mmol/l à ≤ 132 mmol/l au moins une fois. [21] Des cas de pensées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par la quétiapine ou juste après l'arrêt du traitement (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'et 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). [22] Voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP. [23] Diminution de l'hémoglobine à ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) chez les hommes, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) chez les femmes, au moins une fois chez 11% des patients traités par la quétiapine dans toutes les études, y compris les extensions d'études en ouvert. Pour ces patients, la diminution moyenne maximale en hémoglobine était de -1,50 g/dl à tout moment. [24] Ces rapports se sont souvent produits dans le cadre de tachycardie, de vertiges, d'hypotension orthostatique et/ou maladie cardiaque/respiratoire sous-jacente. [25] Sur la base de changements entre une valeur normale à la sélection et une valeur potentiellement importante sur le plan clinique à tout moment après la sélection dans toutes les études. Les changements de T_4 totale, T_3 libre, T_4 totale et T_3 libre sont définis comme < 0,8 x la limite inférieure de la normale (pmol/l), et le changement de la TSH, comme > 5 mIU/l à tout moment. [26] Basé sur les taux accrus de vomissements chez les patients âgés (≥ 65 ans). [27] D'après un changement des neutrophilés de ≥ 1,5 x 10^9/l à la sélection à < 0,5 x 10^9/l à tout moment durant le traitement et basé sur des patients avec une neutropénie sévère (< 0,5 x 10^9/l) et une infection pendant tous les essais cliniques avec la quétiapine (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). [28] D'après des modifications de la valeur de base à une valeur avec impact clinique potentiellement important, à un moment quelconque post valeur de base dans tous les essais. Les modifications en éosinophiles sont définies comme > 1x10^9 cellules/l à un moment quelconque. [29] D'après des modifications de la valeur de base à une valeur avec impact clinique potentiellement important, à un moment quelconque post valeur de base dans tous les essais. Les modifications en globules blancs sont définies comme < 3x10^9 cellules/l à un moment quelconque. [30] D'après des rapports d'événements indésirables de syndrome métabolique issus de tous les essais cliniques avec la quétiapine. [31] Chez certains patients, une aggravation de plus d'un des facteurs

Hépatite C: **le Grand-Duché pourrait jouer un rôle clé**

Au mois de mars dernier, le Pr Heiner Wedemeyer (Hannover Medical School, Allemagne) était présent au Grand-Duché pour aborder avec les gastro-entérologues et infectiologues luxembourgeois la révolution qui s'annonce dans le traitement de l'hépatite C.

A l'origine de cette révolution: l'avènement des thérapies totalement orales qui modifieront totalement le paradigme thérapeutique. En effet, jusqu'à présent seule une fraction des patients diagnostiqués (qui ne représentaient d'ailleurs qu'une partie des patients infectés par le HCV) pouvaient être traités par interféron, et en outre parmi ces patients traités, un nombre insuffisant pouvaient être guéris. Au point d'ailleurs que l'on hésitait à entamer un traitement vu les chances limitées de succès et la mauvaise tolérance de la thérapie.

Cette page se tourne avec les thérapies orales, qui permettront d'envisager de traiter sans interféron l'ensemble des patients diagnostiqués, et ce avec des taux de guérison supérieurs à 90%. Corollaire: le nombre de patients traitables augmentera de façon spectaculaire, ce qui soulignera l'importance du diagnostic et du dépistage. Là où hier on hésitait à proposer un traitement, demain ce sera une faute de ne pas en faire bénéficier le patient, estime le Pr Wedemeyer.

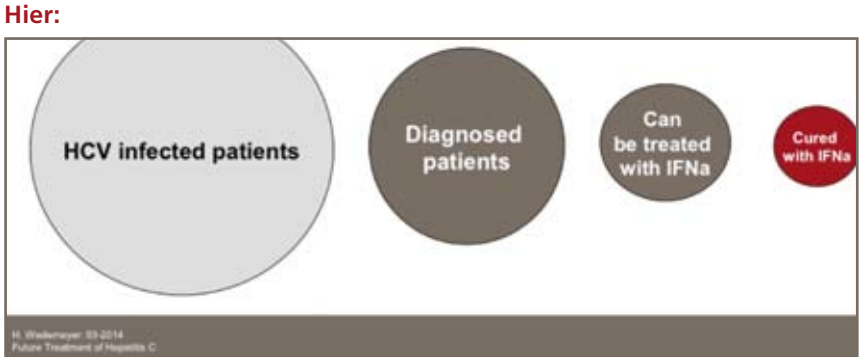
Vers la fin d'un dilemme thérapeutique

Lorsque l'on parle d'hépatite C, on pense bien sûr à l'hépatite C aiguë, au cancer du foie secondaire à l'hépatite C et à la cirrhose du foie, dont la fréquence est d'ailleurs plus élevée que celle de la cirrhose d'origine alcoolique. Mais l'hépatite C n'est pas seulement une maladie hépatique: cryoglobulinémie, maladies auto-immunes, fatigue, dépression, vasculite, diabète font payer un lourd tribut aux patients. On comprend donc pourquoi l'infection par le HCV est associée à une augmentation de la mortalité globale (Lee et al, 2012).

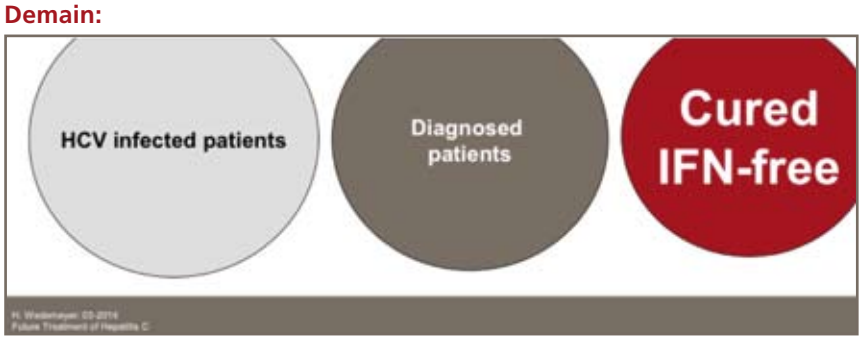
A contrario, on sait d'ailleurs que la réponse virale soutenue (*sustained virologic response*, SVR) est associée à une réduction de la mortalité (Van der Meer et al, 2012), et même à une normalisation de la survie qui rejoint celle de la population normale (Van der Meer, 2013). Ces données hollandaises, présentés à l'AASLD en 2013 témoignent donc de l'enjeu représenté par une réponse virologique soutenue ou – mieux – une guérison.

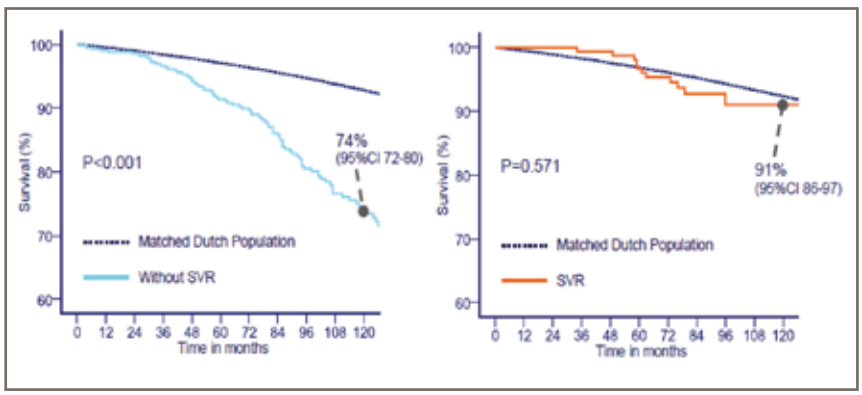
La guérison, c'est précisément l'objectif que visent les nouveaux traitements oraux tels que le sofosbuvir (Sovaldi®, Gilead Sciences), disponible au Grand-Duché de Luxembourg depuis le 1er avril 2014 selon le mode de délivrance D et indiqué, en association

Hier:



Demain:





Référence: Van der Meer, AASLD 2013, Abstract 1425

L'ORATEUR

Le Pr Wedemeyer Heiner a participé à toutes les étapes du développement du modèle allemand de prise en charge de l'hépatite C.
Il est premier auteur du troisième chapitre du modèle – publié dans le Journal of Viral Hepatitis – évaluant l'impact des nouveaux DAAs sur les morbidités/mortalités liées à l'hépatite C.
Enfin, il est également le moteur de la rédaction des recommandations pour la prise en charge de l'hépatite C en Allemagne.

avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes, selon les schémas de traitement recommandés suivants :

L'expérience allemande

Le sofosbuvir étant disponible en Allemagne depuis le 20 janvier, le Pr Wedemeyer a pu partager avec ses confrères luxembourgeois ses premières expériences, à la lueur notamment de quelques cas cliniques. Depuis un patient cirrhotique de 52 ans, avec une infection de génotype 3a, intolérant au peginterféron, traité par sofosbuvir plus ribavirine pendant 24 semaines, jusqu'à un patient de 44 ans avec une infection de génotype 2 traité en première intention par sofosbuvir plus ribavirine pendant 12 semaines, en passant par une patiente de 60 ans, avec une infection de génotype 1b, traitée en seconde intention par sofosbuvir plus peginterféron plus ribavirine.
Des cas différents, certes, mais qui permettent au Pr Wedemeyer de brosser le futur du traitement de l'hépatite C: des traitements sans interféron, voire sans ribavirine, d'une durée de 8 à 12 semaines, avec des schémas adaptés aux génotypes et – surtout – associés à des taux de réponse supérieurs à 90%. ■

Dr E. Mertens,
d'après une conférence
organisée à l'initiative des
laboratoires Gilead Sciences

POPULATION DE PATIENTS	TRAITEMENT	DUREE
Patients atteints d'une HCC de génotype 1, 3, 4, 5 ou 6	SOVALDI + RBV + Peg IFN	12 semaines
	SOVALDI + RBV Uniquement chez les patients inéligibles ou intolérants au Peg IFN	24 semaines
Patients atteints d'une HCC de génotype 2	SOVALDI + RBV	12 semaines
Patients atteints d'une HCC en attente de transplantation hépatique	SOVALDI + RBV	Jusqu'à la transplantation hépatique

UN DÉFI POUR LE LUXEMBOURG

***«You may have a chance ! Take the chance !»*, lance en guise de conclusion le Pr Wedemeyer, estimant que de par sa taille et son organisation des soins de santé, le Grand-Duché de Luxembourg pourrait jouer un rôle clé au sein des pays européen en étant le premier Etat à éradiquer l'hépatite C.**

Objectif trop ambitieux ? Peut-être pas, à la lueur des conclusions de l'étude épidémiologique menée chez nos voisins belges par le Belgian HCV Working Group, groupe de travail interuniversitaire associant hépatologues et économistes de la santé, afin de quantifier la progression de l'hépatite C durant la période allant de 2013 à 2030.
Selon cette étude, si la stratégie reste identique jusqu'en 2030, le nombre de carcinomes hépatocellulaire augmentera de 110 %, le nombre de cirrhoses décompensées du foie augmentera de 70 % d'ici 2030, et le nombre de décès liés à l'hépatite C de 95 %.
En revanche, en appliquant dès aujourd'hui les nouvelles thérapies, plus efficaces et aux effets secondaires atténués, et en augmentant les traitements disponibles, le nombre de cas de cirrhose du foie ainsi que la mortalité pourraient être réduits de moitié d'ici 2030. Ceci, en se concentrant d'abord sur les patients atteints de fibrose hépatique modérée à sévère. Le nombre de nouvelles infections diminuerait, quant à lui, d'un tiers.
En augmentant davantage le nombre de patients traités, il serait même possible de pratiquement faire disparaitre l'hépatite C du paysage. Parallèlement à ces résultats encourageants, le groupe de travail belge a pu calculer que cette nouvelle stratégie pourrait aussi faire économiser des dizaines de millions d'euros au budget des soins de santé et à la société. Une perspective qui, même rapportée à l'échelle du Grand-Duché, semble conforter les prédictions du Pr Wedemeyer.

Maladies chroniques:
quand le sport devient une thérapie

L'activité physique peut-elle être considérée comme un traitement ? Permet-elle véritablement de réduire le taux de mortalité des patients atteints d'un cancer ou de maladies cardiaques ? Peut-elle prévenir le risque de rechute d'un cancer ? «Sport-thérapie & maladies chroniques», la soirée thématique organisée le 28 avril à l'amphithéâtre du Centre Hospitalier du Luxembourg (CHL) a permis de mettre en avant les effets considérables de l'intégration du sport au cœur des soins médicaux.

Céline Buldgen

Cancer et obésité

On observe, ces dernières années une tendance à la hausse de la sédentarité, notamment dans les pays en voie de développement. Or, comme le souligne le Dr Fernand Ries, Oncologue au CHL, l'obésité peut être un facteur décisif dans l'apparition de différents cancers: endomètre, sein, côlon, rein, pancréas, cholangio carcinome et adénocarcinome de l'œsophage.
Des données scientifiques provenant d'études animales, effectuées sur des souris et des rats, montrent que la restriction calorique diminue l'incidence des tumeurs induites. A contrario, l'excès calorique augmente le risque et le volume de la tumeur. Par contre, l'activité physique réduirait la probabilité de cancer.
D'autres facteurs interviennent également dans la corrélation cancer et obésité:

- les effets hormonaux. Ceux-ci sont les plus importants. On les retrouve d'ailleurs dans le cancer du sein en post-ménopause ainsi que dans le cancer de l'endomètre. Il existe un net corollaire entre l'obésité et le niveau d'oestrogènes,
- l'insuline, l'IGF-1,
- le déséquilibre de leptine et d'adiponectine,
- l'inflammation. L'obésité peut être liée aux prostaglandines mais également à d'autres facteurs inflammatoires tels que la CRP, les IL6 (interleukine-6),
- le stress oxydatif,
- les effets immunologiques. Rappelons que l'activité physique réalisée avec modération est bénéfique pour le système immunitaire.

Apport thérapeutique du sport aux cancers du sein et du côlon

D'après le Dr Fernand Ries, de nombreuses études de cohorte ont permis de mettre en évidence des méta-analyses démontrant l'apport bénéfique de l'activité physique envers deux types de cancer:

Cancer du sein:

- Effet de dose-réponse dans 15/22 études,
- Réduction du risque de cancer du sein de 30 à 40%, selon les études menées,
- La post-ménopause est privilégiée par rapport à la pré-ménopause, dans ce cas-ci.

Cancer colique:

- Effet de dose-réponse dans 23/46 études,
- L'effet protecteur serait de 30 à 50%,
- Aucune influence pour le cancer du rectum.

Recommandations communes:

- 2-3h/sem d'activité physique
- 3-5h/sem d'activité physique offre un réel avantage.

Quel serait l'avantage pour le patient de suivre une activité physique régulière ?
La pratique d'une activité physique après les traitements aurait des effets non négligeables sur le risque de rechute d'un cancer et l'amélioration de la survie des patients. Le taux de rechute du cancer du sein serait diminué de 30% (chiffre variable selon les

études de cohortes réalisées). Quant aux cancers coliques, le taux de réduction va même jusqu'à 50%.

Le Dr Caroline Duhem, Oncologue au CHL et Présidente de l'Association Luxembourgeoise des Groupes Sportifs Oncologiques (ALGSO), précise: *«Quel que soit le spectre de la tumeur, le stade de la maladie, ou encore la réalisation ou non de séances de chimiothérapie, la pratique de l'activité physique offre un bénéfice considérable pour la santé de la patiente. Elle influence le taux de rechute après un cancer du sein et ce, dès un effort physique peu important (3 heures de marche par semaine suffisent, avec un effet dose/dépendance),».*

Et elle ajoute: *«De futures études randomisées seront réalisées notamment sur des groupes de patients allemands et américains. Celles-ci ne pourront que démontrer l'importance d'un coaching et d'un suivi régulier de l'activité physique au long terme sur la diminution significative du taux de rechute dans les cancers du sein. En complément à d'autres modes de vie sain, bien entendu. C'est le cas également pour les cancers du côlon.»*

L'activité physique joue-elle un rôle sur la fatigue ?

Le Dr Caroline Duhem répond: *«Quel que soit le type de cancer ou le type de traitement impliqué, la fatigue est l'un des effets secondaires le plus invalidant à long terme. Dès le début du traitement, une majorité de patients présentent une fatigue «poisseuse» au réveil et rarement atténuée par une sieste. Si elle persiste, aucun traitement médicamenteux ne sera efficace. Même les amphétamines ou autres substances similaires… Contrairement à ce que l'on pourrait penser, l'activité physique contribuerait à réduire le taux de fatigue sévère chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. A condition qu'elle soit faite à distance du traitement administré, c'est-à-dire lorsque la fatigue est considérée comme persistante».*

Ajoutons que l'activité physique agit sur les corollaires associés à la fatigue ou voire induits par celle-ci: troubles de la mémoire, dépression, troubles du sommeil…

Oui mais… comment motiver les patients à faire de l'exercice ?

Lors de la phase aigüe du traitement, il est important d'aborder l'activité physique, de manière précoce, même si elle n'est pas appliquée directement par chaque patient. Il s'agit de motiver le patient en privilégiant les bénéfices apportés contre les effets secondaires des traitements, en particulier sur la fatigue. Durant la phase chronique du traitement: le médecin généraliste a un rôle primordial. On privilégiera le pronostic de survie et par conséquent, la diminution du risque de rechute plutôt que l'élimination des effets secondaires liés au traitement (sauf pour la fatigue qui reste d'actualité).

Rôle central de l'oncologue…

Mettre l'activité physique au cœur des soins médicaux demande une implication prégnante des oncologues et des généralistes. Or, une enquête effectuée en 2014 auprès des membres de la Société Luxembourgeoise d'Oncologie, démontre que cela n'est pas le cas.

Les structures mises à disposition des patients oncologiques

Créé en 2008, comme projet pilote, le Groupe Sein du CHL propose aux patients de pratiquer du sport de manière suivie et encadrée. Le Dr Caroline Duhem explique*: «Les kinésithérapeutes utilisent une salle située à proximité de l'unité de chimiothérapie. Les patients reçoivent une évaluation en médecine du sport et une prise en charge individuelle. Les groupes accueillent environ une cinquantaine de patients par an. Ce module de rééducation dure 3 mois. Cette initiative s'est étendue aujourd'hui à d'autres pathologies cancéreuses. C'est le cas notamment pour les patients atteints d'un cancer de la prostate.»*

Sans oublier trois autres structures extrahospitalières qui proposent, elles aussi, des activités physiques:
- La Fondation Cancer: cours de yoga et de gym, nordic walking…
- Les cures de réhabilitation à Colpach
- Les Groupes Sportifs Oncologiques (ALGSO)

Pour conclure, précisons que le Plan Cancer 2014-2019 est désormais en cours de développement. Espérons que celui-ci offrira la possibilité d'implémenter le sport soit de manière complémentaire, soit comme vrai traitement, dans la prise en charge des patients oncologiques. L'occasion également de soutenir les structures qui existent déjà et de développer d'autres initiatives, sous l'égide d'un conseil scientifique. ■

D'autres orateurs ont également participé à cette soirée thématique *«Sport-thérapie & maladies chroniques»:*
- **Dr F. Dadoun**, Endocrinologue au CHL
- **Mr A. Hoffmann**, Président du Comité Olympique et Sportif Luxembourgeois (COSL)
- **Dr Ch. Delagardelle**, Cardiologue au CHL et Président de la Société Luxembourgeoise de Médecine du Sport
- **Dr F. Lemoine**, Oncologue au CHEM

L'insuffisance veineuse: Prévenons-la avec élégance!

Jambes Lourdes, Œdèmes, démangeaisons, douleurs aux jambes, des symptômes à ne pas sous-estimer.
SOLIDEA, référence mondiale de **la compression graduée**, interprète une mode raffinée intemporelle, associant confort, bien être et élégance pour soulager les jambes des femmes du monde entier.
Disponibles en ligne **Préventives et Thérapeutiques de 8 à 46 mmHg et offrant une maille extraordinairement fine et lisse.**

De véritables traitements anti cellulite*.

Un tissu en onde tridimensionnel, breveté SOLIDEA, pour une ligne complète de Panties anti cellulite stimulant la **microcirculation** et favorisant l'élimination des excès de liquides en atténuant la peau d'orange.

SOLIDEA: L'élégance au service de la santé.

*imperfections de la peau

SOLIDEA®

Made in Italy

www.solidea.com

le charme du bien-être

Contacts et Informations : Valérie Vaninsberghe Gsm: 691 655 444 solidea.lu@gmail.com

Forxiga®: expérience concrète

L'arrivée de la dapagliflozine au Grand-Duché de Luxembourg avait suscité un grand intérêt de la part des cliniciens, tant spécialistes que généralistes. Notamment parce que, comme le soulignait pour l'occasion le Dr Roger Wirion, une proportion très importante des patients n'atteignent pas les objectifs fixés en termes d'HbA_{1C}. C'est donc tout naturellement vers lui que nous nous sommes tournés pour faire le point quelques mois plus tard. Et pour le diabétologue luxembourgeois, le bilan est clairement positif.

Lors de la présentation du Forxiga®, un des atouts novateurs de la molécule était sa capacité à être largement associée aux autres classes d'antidiabétiques oraux. Cela se vérifie-t-il en pratique ?

Dr Wirion: *Tout à fait. La dapagliflozine a un mode d'action différent des autres antidiabétiques, puisqu'elle n'agit ni sur la quantité d'insuline ni sur l'action de l'insuline, mais bien directement sur la cible «glucose» - dont elle provoque l'élimination par voie urinaire.*
De cet fait, la dapagliflozine peut être associée à tous les traitements agissant soit sur la quantité d'insuline, soit sur l'action de l'insuline: sulfonylurées, DPP4-inhibiteurs, analogues du GLP1 et évidemment metformine.
En réalité, il n'y a donc que pour les patients chez qui l'on décide de passer à l'insuline que le Forxiga® passe, en ce qui me concerne, au second plan.

Historiquement tout comme dans les recommandations thérapeutiques, la metformine est un premier choix chez le diabétique. Où se situe dès lors aujourd'hui la dapagliflozine, notamment par rapport aux sulfonylurées et aux DPP4-inhibiteurs ?

Dr Wirion: *Je pense qu'on peut positionner très tôt le Forxiga® dans la prise en charge du diabète, c'est à dire après la metformine, ou en première ligne en cas d'intolérance à la metformine. Un argument majeur en faveur de ce positionnement précoce est la glucotoxicité: l'hyperglycémie elle-même est délétère pour la cellule bêta, de sorte que la diminution de la quantité de glucose circulant pourrait contribuer à freiner l'évolution de la maladie. En effet, l'insuline produite sous l'effet de l'hyperglycémie est sécrétée conjointement avec de l'amyline. Or on considère que les dérivés amyloïdes pourraient être une des causes de la lente détérioration de la cellule bêta, caractéristique du diabète.*

Quels sont les effets du Forxiga® qui vous amènent à le positionner en première ligne avec la metformine ?

Dr Wirion: *Le premier bénéfice est facile à comprendre: en réduisant la quantité circulante de glucose, on économise la fonction d'insulinosécrétion de la cellule bêta. Un autre argument est l'effet bénéfique du traitement sur le poids. Enfin, la dapagliflozine n'engendre pas d'hypoglycémie, de par son mode d'action. Cela en fait d'ailleurs un médicament de choix chez les patients qui ont un problème de poids. Et l'on sait qu'il s'agit d'un groupe important chez les diabétiques de type II. Enfin, l'élimination du glucose par voie urinaire étant accompagnée d'une élimination hydrosodée, le bénéfice supplémentaire est un petit effet bénéfique sur la tension artérielle.*

Quelles sont les explications que vous donnez aux patients, pour qui la présence de sucre dans les urines peut parfois être déconcertante ?

Dr Wirion: *J'explique le mode d'action du médicament – qui est facile à comprendre. Pour la surveillance et le suivi, aujourd'hui on est largement passé au dosage de l'hémoglobine glycosylée. En revanche, il est important que le patient soit informé du fait qu'il aura du glucose dans les urines, fût-ce pour éviter une surprise à l'occasion de la réalisation d'un dépistage en médecine du travail. J'en profite aussi*

Quelles sont les limitations du Forxiga®?

Pour le Dr Wirion, les limitations de la dapagliflozine sont simples à maîtriser puisqu'elles découlent de son mode d'action.

Dr Wirion: *Il faut être conscient du fait que la dapagliflozine n'est pas recommandée chez des patients souffrant de déplétion volumique ou recevant des diurétiques de l'anse. L'âge, en revanche, n'est pas un problème lorsque la fonction rénale est bonne et que le patient est capable de s'hydrater correctement.*
En ce qui concerner le risque d'infections urinaires, par ailleurs, le dapagliflozine n'est peut-être pas un premier choix pour un patient dont le diabète serait diagnostiqué à la faveur d'une balanite, mais en cas d'antécédents occasionnels, on conseillera le patient en matière d'hygiène génitale.

pour leur recommander de boire suffisamment, notamment lors des fortes chaleurs, puisque leur traitement passe par une diurèse suffisante.

Dans votre expérience, quelle est l'acceptation par les patients ?

Dr Wirion: *Les patients sont positifs car l'action du médicament est facile à comprendre, avec des effets prévisibles: baisse de le glycémie, baisse de l'hémoglobine glycosylée et perte de poids. A noter d'ailleurs que le mécanisme d'action élégant de la molécule séduit aussi nos confrères généralistes.* ■

La dapagliflozine en bref:

- nouvelle classe thérapeutique
- mécanisme d'action original d'élimination de l'excès de glucose par les urines
- effet indépendant de l'insuline différent de tous les autres traitements du diabète de type 2

La dapagliflozine peut être utilisée chez tout patient ayant une fonction rénale normale ou peu altérée (clairance supérieure à 60 ml/min) et permet d'obtenir des réductions significatives et durables de l'HbA_{1C}, avec un effet favorable sur le poids et la pression artérielle, avec une faible incidence d'hypoglycémies.

LE REGARD DU NÉPHROLOGUE

L'insuffisance rénale est une complication encore trop fréquente chez le diabétique. Par ailleurs, vu le mode d'action spécifique de la dapagliflozine, il nous semblait intéressant de recueillir le point de vue du Dr Aduccio Bellucci sur l'impact néphrologique de cette nouvelle classe d'antidiabétiques.

Dr Bellucci: *Du point de vue biologique, la glycosurie qui est provoquée par le Forxiga® est due à une inhibition de la réabsorption au niveau du tubule, et non à une hyperfiltration glomérulaire. Le médicament n'augmente donc pas la filtration glomérulaire du glucose. C'est toute la différence par rapport à la toxicité du diabète pour le rein, qui est liée à l'hyperfiltration glomérulaire.*

En réalité, le résultat final est donc bénéfique pour le rein ?

Dr Bellucci: *En effet, car si on élimine davantage de glucose dans l'urine, on diminue la quantité de glucose dans le sang, et donc la quantité de glucose susceptible d'être filtrée au niveau du glomérule. Ce qui est effectivement bénéfique du point de vue néphrologique.*

Corollaire du mode d'action: le médicament voit son efficacité diminuer en cas d'insuffisance rénale…

Dr Bellucci: *De manière mécanique aussi : en cas d'insuffisance rénale, la filtration est réduite au niveau du glomérule, de sorte que moins de glucose est présenté au niveau du tubule. La marge de manœuvre – inhibition de la réabsorption – est dès lors diminuée.*

Le glucose est éliminé avec de l'eau et avec des ions. Quel est l'impact de cette fuite hydrosodée ?

Dr Bellucci: *L'impact est favorable. En effet, vu que l'on a affaire à un symport glucose-sodium, on observe une élimination plus importante du sodium, ce qui ne peut évidemment qu'avoir un effet bénéfique en termes de diminution de la pression artérielle.*

Comme néphrologue, votre verdict sur une molécule telle que la dapagliflozine est donc positif…

Dr Bellucci: *Clairement, au vu des mécanismes évoqués ci-dessus, l'effet obtenu est doublement bénéfique pour le glomérule: d'une part via la diminution de l'excrétion glomérulaire de glucose, et d'autre part via la réduction tensionnelle. A titre personnel, je suis dès lors convaincu du fait que les études à venir nous montreront un effet néphroprotecteur du Forxiga®.* ■

Dr R. Dehesbaye, d'après un entretien avec le Dr Roger Wirion et le Dr Aduccio Bellucci.

Dépression: les principes de base et leurs limites

En matière d'antidépresseurs, on rappelle volontiers qu'il est essentiel de prescrire le traitement pour une durée suffisante et à une posologie adéquate pour obtenir un effet thérapeutique optimal. On oublie cependant que tous les antidépresseurs n'ont pas démontré de manière égale cette relation dose-efficacité. Démonstration avec la venlafaxine.

La titration d'un traitement antidépresseur jusqu'à la dose maximale, lorsqu'elle est indiquée (et qu'elle est bien tolérée), dépend d'une série de facteurs, tels que la réponse, la tolérance, les co-morbidités éventuelles du patient et les traitements concomitants. Pour la mener à bien, on recommande de poursuivre la monothérapie initiale pendant une période suffisante, généralement 4 à 6 semaines, voire 8 semaines. Outre le temps nécessaire à l'action du traitement, un changement trop rapide de molécule expose en effet à hypothéquer la confiance du patient.

Et si malgré tout le traitement est inefficace ?

Si après le respect de ce terme la réponse obtenue est insuffisante, plusieurs options sont envisageables: augmenter la dose, du moins si la dose maximale n'est pas encore atteinte, passer à un traitement combiné actif sur des mécanismes d'action différents ou changer de traitement.

Chaque option a évidemment ses limites pharmacothérapeutiques. Ainsi, l'augmentation des doses a montré son intérêt avec la venlafaxine et les tricycliques, et selon quelques études pour les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase (IMAO), mais les données sont plus rares pour les SSRI, sans compter que pour certaines molécules, la prudence est requise (allongement du QT, avec risques de torsades de pointe, par exemple).

Il en va de même pour l'ajout d'un second médicament, qui peut certes parfois se justifier, mais augmente aussi le risque d'effets secondaires.

C'est pourquoi de plus en plus de voix mettent en avant le passage à une autre monothérapie (switching), qui n'augmente pas le risque d'interactions médicamenteuses et est simplifiée avec les antidépresseurs les plus récents. La WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) a ainsi pris une position très claire et propose à présent la venlafaxine comme choix légitime après un SSRI.

L'explication pharmacologique

Le choix de la venlafaxine s'explique par la relation dose-réponse spécifique observée avec cette molécule. En effet, à mesure que la dose administrée augmente, ce sont plusieurs mécanismes d'action qui interviennent de manière séquentielle: d'abord (75 mg/jour) sérotoninergique, puis sérotoninergique et noradrénalinergique (entre 150 et 225 mg/jour) et enfin sérotoninergique, noradrénalinergique et dopaminergique (300-375 mg/jour). Cette action séquencée particulière, connue depuis plus de dix ans, a été démontrée en clinique par une relation directe entre la dose et l'impact du traitement sur le score de Hamilton. Avec en outre une relation dose-réponse significative.

A noter aussi que ce positionnement de la WFSBP illustre les différents enjeux qui ont été évoqués dans notre réflexion: la relation dose-réponse, la prise en considération du profil de tolérance du traitement et l'action sur différents médiateurs. ■

Dr R. Dehesbaye

Classe pharmacologique:

La venlafaxine (Efexor®, laboratoires Pfizer) fait partie des inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine.

Références:
American Psychiatric Association, Treatment of Patients With Major Depressive Disorder: http://psychiatryonline.org/guidelines. aspx
Bauer M, et al. World J Biol Psychiatry. 2013; 14: 334–385. World Federation of Societies of Biological Psychiatry, http://www.wfsbp. org/activities/wfsbp-treatment-guidelines.html
Bose A, et al. Clin Drug Investig. 2012;32(6):373-85
Castro VM, et al. BMJ. 2013;346:f288
Harvey AT, et al. Arch Gen Psych. 2000;57:503-509
Pitchot W. Acta Psychiatr Belg. 2013;113(4):5-9
Rudolf RL, et al. J Clin Psychiatry. 1998;59(3):116-22
Stahl SM. Essential psycho pharmacology neuroscientific basis and practical applications. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.

Une Conférence de **médecine militaire** à Luxembourg en 1938

La guerre justifie-t-elle tous les moyens? Les conférences internationales de 1899 et 1907 tentaient de parvenir à la création d'un droit de la guerre, rapidement remis en cause par les militaires allemands, qui subordonnaient les moyens déployés à l'objectif à atteindre. Une fois la guerre de 14/18 finie, les efforts pour humaniser les affrontements reprirent.

Dr Henri Kugener

Créé en 1921 sur l'initiative du capitaine William S. Bainbridge, MD (US Navy) et du commandant médecin Jules Voncken (Belgique), le Comité international de médecine militaire (CIMM) se proposa de parer au manque de soins donnés aux victimes et de renforcer la coopération entre les services de santé des forces armées à l'échelle mondiale. Le Luxembourg ne faisait pas partie des membres fondateurs: Belgique, Brésil, Espagne, Etats-Unis d'Amérique, France, Italie, Royaume-Uni et Suisse. Le Luxembourg fut admis comme membre en 1938 seulement et bénéficia immédiatement d'une conférence tenue sur son sol.

En juillet 1938, quelques mois seulement avant que n'éclate la Deuxième Guerre mondiale, le CIMM se réunissait à Luxembourg pour trouver e.a. un moyen de protéger les populations civiles des affres d'une guerre aérienne. Etaient représentées 33 nations: l'Albanie, l'Argentine, la Belgique, le Brésil, la Bulgarie, le Chili, la Chine, l'Egypte, les Etats-Unis, la France, la Grande-Bretagne, la Grèce, la Hongrie, l'Italie, le Japon, la Lituanie, la Lettonie, le Luxembourg, le Mexique, le Monaco, la Norvège, le Paraguay, les Pays-Bas, le Pérou, la Pologne, la Roumanie, la Suède, la Suisse, la Tchécoslovaquie, la Turquie et la Yougoslavie - 150 congressistes en tout. Remarquez que l'Allemagne ne participait pas, puisqu'elle ne devint membre qu'en 1939.

Le Luxembourg comme pays neutre se prêtait particulièrement bien à cet exercice. Le pays profita de l'occasion pour souligner cette neutralité et pour présenter aux hôtes internationaux un pays fier de sa monarchie et de ses attraits touristiques. Deux médecins luxembourgeois participaient au congrès: le docteur Pierre FELTEN (1899-1967) et le président du Collège médical Joseph FORMAN (1870-1943).

Patronage

Le cycle de conférences était placé sous le haut patronage de la Cour grande-ducale, et chaperonné par plusieurs ambassades. Parmi les personnalités qui avaient accepté de faire partie du Comité de Patronage, on relevait entre autres S. Exc. M. Henri Cambon, Envoyé Extraordinaire et Ministre plénipotentiaire de France; S. Exc. M. le Marquis Pasquale Diana, Envoyé Extraordinaire et Ministre plénipotentiaire d'Italie; S. Exc. M. Otto von Radowitz, Envoyé Extraordinaire et Ministre plénipotentiaire d'Allemagne; S. Exc. M. le Baron Kervyn de Meerendré, Envoyé Extraordinaire et Ministre plénipotentiaire de Belgique; M. Georges Platt Waller, Chargé d'Affaires des Etats-Unis d'Amérique (Escher Tageblatt du 18.6.1938). Remarquez, comment l'ambassade allemande préparait l'entrée dans le cercle illustre du CIMM de son pays, une entrée prévue pour 1939! Souvenons-nous d'un autre côté de la mauvaise entrée en service de ce monsieur: «*Bei der Auffahrt der Diplomaten am Samstag morgen vor der Kathedrale fiel denen, die diese Auffahrten bereits miterlebt hatten auf, daß das Auto des deutschen Gesandten von Radowitz zwei Hahenkreuzflaggen trug. Die Vorgänger des jetzigen Vertreters des Dritten Reiches bei uns hatten, auf die Gefühle der Bevölkerung Rücksicht nehmend, auf diesen Gestus bisher verzichtet*» (Escher Tageblatt du 26.1.1937).

Les grands discours

La séance d'inauguration eut lieu au Cercle municipal à la Place d'Armes de Luxembourg-ville. Lisez le discours voluptueux du ministre d'Etat Pierre Dupong (1885-1953):

«Altesses Royales, Excellence, Mesdames et Messieurs. Le Gouvernement du Grand-Duché de Luxembourg souhaite une cordiale bienvenue au Comité International de Médecine Militaire. Les autorités et la population de ce pays accueillent avec sympathie les délégués des 30 nations représentées au Congrès. Ils suivront avec curiosité les travaux des représentants qualifiés de la médecine militaire et forment des voeux pour leur pleine réussite. Le peuple luxembourgeois est peu familiarisé avec les problèmes redoutables que le Comité International de Médecine Militaire s'est proposé d'étudier au congrès de Luxembourg. Enfants d'un pays neutre et désarmé par la volonté et l'intérêt des grandes puissances européennes, les Luxembourgeois, depuis plus de 100 ans, n'ont plus vu la guerre autrement qu'en spectateurs. Mais ils se sentent d'emblée en communion d'idées avec des hommes, qui ont accepté de se réunir dans ce coin pacifique de l'Europe, pour y étudier en commun les voies et moyens afin de mieux protéger l'homme contre les douleurs et les horreurs de la guerre. Il n'y a pas 20 ans depuis que l'armistice mit fin à la guerre mondiale. L'humanité avait salué d'un immense espoir cet événement. Bien des illusions se sont, hélas, évanouies depuis. Déjà la guerre a fait sa réapparition dans plusieurs parties du monde. Déjà des esprits dévoyés s'en vont prêchant la monstrueuse idée de la guerre totale. Déjà les énergies des peuples sont-elles tendues au maximum vers le réarmement en vue de guerres futures. Votre congrès, Messieurs, vient à son heure. Vous voulez étudier les méthodes d'humaniser la guerre. En le faisant vous travaillez pour la paix. La science de la médecine militaire doit son existence à

Képi de medecin-infirmier, grade d'adjudant-chef (1931)

l'idée de la guerre. Elle en est en même temps, en quelque sorte, l'adversaire intime et inséparable. La guerre est un moyen de répandre la mort ; la médecine militaire s'efforce de lui arracher autant d'humanité que possible. La science militaire invente chaque jour des engins plus raffinés de destruction; votre science à vous, Messieurs, rivalise d'ingéniosité avec l'autre, pour opposer des barrières à ses fureurs. Adoucir les douleurs des blessés de guerre, sauver des vies humaines, limiter la catastrophe guerrière, échanger vos expériences, les coordonner avec celles d'autres mouvements similaires, afin d'arriver à une réglementation internationale adéquate, voilà donc, n'est-ce pas, l'objet de vos préoccupations communes. Et vous accomplissez votre mission sacrée, sans faire de distinction entre l'ami et l'ennemi. C'est l'homme, le frère humain qui vous intéresse. Aussi votre activité n'est-elle autre chose qu'une réaction de l'idée morale contre le déchaînement de la bête humaine. Il était logique que dans la poursuite de leur idéal humanitaire les confrères de la médecine militaire appartenant à des nations différentes se tendissent la main. Le besoin d'échanger les expériences appelle la collaboration internationale. Celle-ci à son tour entraîne le rapprochement des cœurs et le désarmement des esprits. En préparant à sa façon la guerre, la science de la médecine militaire travaille pour la paix. Les résultats des efforts du Comité International de Médecine Militaire sont d'ores et déjà appréciables. Je ne parle pas de l'enrichissement scientifique que vos échanges de vues internationaux n'auront pas manqué de procurer à chacun de vous. Mon attention est portée sur vos succès en matière de collaboration internationale. Vous avez obtenu, que l'étude des grandes conventions internationales, qui ont pour objet d'humaniser la guerre, soit reprise. Il est urgent, en effet, que le texte et l'esprit de ces conventions soient mis en concordance avec la technique militaire moderne. S'il fallait encore une preuve de l'évidente actualité de ce grave problème, les événements guerriers de nos jours se chargeraient de l'administrer. C'est ainsi que les cris de douleur des populations civiles, victimes d'attaques aériennes, ont mis d'une façon tragique à l'ordre du jour de l'humanité, la réglementation internationale de la protection efficace des populations civiles contre les attaques aériennes. Il faut que tous ceux, pour qui l'homme est la plus haute valeur terrestre, fassent bloc pour barrer la route à cette barbarie nouvelle qui serait la guerre totale. Le Comité International de Médecine Militaire s'est mis au service de cette idée. Il en mérite toutes les félicitations et tous les encouragements. Je souhaite, Messieurs les congressistes, que votre réunion de Luxembourg soit fructueuse, afin que les angoissants problèmes soulevés par une guerre future fassent un grand pas en avant vers une solution compatible avec l'honneur et le salut de l'espèce humaine. Que les journées luxembourgeoises vous rapportent à vous, Messieurs, en même temps qu'un souvenir agréable de votre séjour dans le pays luxembourgeois, une riche moisson de connaissances nouvelles pour le plus grand profit de l'oeuvre admirable, à laquelle vous vous êtes dévoués». (Luxemburger Wort du 2.7.1938).

La bête humaine, roman d'Emile Zola de 1890, adapté au cinéma par Jean Renoir

EFEXOR-EXEL®

NOUVEAU: remboursement des grandes boîtes de 98 gélules.

GALÉNIQUE EXEL BREVETÉE • GALÉNIQUE EXEL BREVETÉE • Jusqu'en 2017

130786/sept.2013

Pfizer

Pour des informations sur la sécurité de notre produit, veuillez consulter la notice ci-jointe

essentials
we do more than just copy

1.DENOMINATION DU MEDICAMENT Efexor –Exel 37,5 mg gélule à libération prolongée, Efexor -Exel 75 mg gélule à libération prolongée, Efexor –Exel 150 mg gélule à libération prolongée 2.**COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée: chaque gélule à libération prolongée contient 42,43 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 37,5 mg de venlafaxine base. Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée: chaque gélule à libération prolongée contient 84,85 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 75 mg de venlafaxine base. Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée : chaque gélule à libération prolongée contient 169,7 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 150 mg de venlafaxine base. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3.FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule à libération prolongée. Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée : gélule opaque avec tête grise et corps pêche, avec les inscriptions « W » et « 37,5 », marquées à l'encre rouge, gélule en gélatine, taille 3. Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée : gélule opaque pêche, avec les inscriptions « W » et « 75 », marquées à l'encre rouge, gélules en gélatine, taille 1. Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée : gélule opaque orange foncé, avec les inscriptions « W » et « 150 », marquées à l'encre blanche, gélule en gélatine, taille 0. **4.1 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Traitement des épisodes dépressifs majeurs. Pour la prévention des récidives des épisodes dépressifs majeurs. Traitement du trouble anxiété généralisée. Traitement du trouble anxiété sociale (phobie sociale). Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie. **4.2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Episodes dépressifs majeurs . La posologie initiale recommandée de venlafaxine a libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. les patients ne répondant pas a la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'a une posologie maximale de 375 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. Si cela se justifie sur le plan clinique en raison de la sévérité des symptômes, la posologie peut être augmentée a intervalles de temps plus rapproches, en respectant un minimum de 4 jours. en raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). la posologie minimale efficace doit être maintenue.les patients doivent être traites pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. le traitement doit être réévalue régulièrement au cas par cas. un traitement a plus long terme peut également être justifie pour la prévention des récidives des épisodes dépressifs majeurs (edm). dans la plupart des cas, la posologie recommandée dans la prévention des récidives des edm est la même que celle utilisée pendant l'épisode actuel. Le traitement antidepresseur doit etre poursuivi pendant au moins 6 mois apres la remission. Trouble anxiété généralisée. La posologie initiale recommandée de venlafaxine a libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. les patients ne répondant pas a la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'a une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traites pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalue régulièrement au cas par cas. Trouble anxiété sociale (phobie sociale). La posologie recommandée de venlafaxine a libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Il n' a pas ete demontre que des posologies plus elevees permettaient d'obtenir un bénéfice additionnel. Cependant, chez certains patients qui ne repondent pas a la posologie initiale de 75 mg/jour, une augmentation de la dose peut être envisagée jusqu'a une posologie maximale de 225 mg/jour. La posologie peut être augmentée par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traites pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalue régulièrement au cas par cas. Trouble panique. Il est recommande d'utiliser une posologie de 37,5 mg/jour de venlafaxine a libération prolongée pendant 7 jours. La posologie doit ensuite être augmentée a 75 mg/jour. Les patients ne répondant pas a la posologie de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'a une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traites pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalue régulièrement au cas par cas. Utilisation chez les patients âgés . Aucun ajustement spécifique de la dose de venlafaxine n'est considéré comme nécessaire sur le seul critère de l'âge du patient. Cependant, la prudence s'impose au cours du traitement de patients âgés (ex : en raison du risque d'insuffisance rénale, de l'éventualité de modifications liées a l'âge de la sensibilité et de l'affinité des neurotransmetteurs). La posologie minimale efficace devra toujours être utilisee et les patients devront être attentivement surveilles lors de toute augmentation de posologie. Utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. La venlafaxine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents. Les études cliniques contrôlées chez les enfants et les adolescents présentant un épisode dépressif majeur n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de la venlafaxine et ne soutiennent pas son utilisation chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'efficacité et la sécurité d'emploi de la venlafaxine dans d'autres indications chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique. D'une manière générale, une réduction de la posologie de 50% doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. En raison de la variabilité interindividuelle de la clairance, une adaptation individuelle de la posologie parait néanmoins souhaitable. Les donnees concernant les patients presentant une insuffisance hepatique severe sont limitees. La prudence est recommandee et une reduction de plus de 50% de la posologie doit etre envisagee. Le benefice potentiel devra etre soupese au regard du risque en cas de traitement de patients presentant une insuffisance hepatique severe. Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale. Bien qu'aucune adaptation posologique ne soit nécessaire chez les patients présentant un taux de filtration glomérulaire (grf) entre 30 et 70 ml/minute, la prudence est conseillée. Chez les patients hémodialyses et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (gfr < 30 ml/min), la posologie devra être réduite de 50%. Du fait de la variabilite interindividuelle de la clairance chez ces patients, il est souhaitable d'adapter la posologie au cas par cas. Symptômes de sevrage observes a l'arrêt de la venlafaxine. L'arrêt brutal du traitement doit être évite. Lors de l'arrêt du traitement par la venlafaxine, la posologie devra être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines afin de réduire le risque de survenue de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). En cas de symptômes mal tolères après une diminution de dose ou lors de l'interruption du traitement, le retour a la posologie précédemment prescrite peut être envisage. Par la suite, le médecin pourra reprendre la diminution de la posologie, mais a un rythme plus progressif. Voie orale. Il est recommande de prendre les gélules a libération prolongée de venlafaxine au cours d'un des repas, si possible a heure fixe. Les gélules doivent être avalées avec un peu de liquide, et ne doivent être ni coupées, ni écrasées, ni croquées ou dissoutes. Les patients traites par des comprimes de venlafaxine a libération immédiate peuvent passer aux gélules a libération prolongée de venlafaxine, a la posologie quotidienne équivalente la plus proche. Par exemple, des comprimes a libération immédiate de 37,5 mg de venlafaxine en deux prises par jour peuvent être remplaces par des gélules a libération prolongée de 75 mg de venlafaxine en une prise quotidienne. Des ajustements posologique individuels peuvent être nécessaires. Les gélules de venlafaxine a libération prolongée contiennent des sphéroïdes qui libèrent lentement le médicament dans l'appareil digestif. La fraction insoluble de ces sphéroïdes est éliminée et peut être retrouvée dans les selles. **4.3 CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité a la substance active ou a l'un des excipients. L'association a un traitement par inhibiteurs irréversibles de la monoamine-oxydase (IMAO) est contre-indiquée en raison du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique, se manifestant notamment par une agitation, des tremblements et une hyperthermie. La venlafaxine ne doit pas être débutée dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible. La venlafaxine doit être arrêtée au moins 7 jours avant le début d'un traitement par un IMAO irréversible (voir rubriques 4.4 et 4.5). **4.8 EFFETS INDESIRABLES** Au cours des études cliniques, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées (> 1/10) ont été les nausées, la sécheresse buccale, les céphalées et l'hypersudation (incluant les sueurs nocturnes). Les réactions indésirables sont énumérées ci-après, par classe anatomique-fonctionnelle et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Affections hématologiques et du système lymphatique. **Fréquence indéterminée** : Thrombocytopénie, problèmes sanguins, incluant agranulocytose, anémie régénérative, neutropénie, pan cytopénie. Affections du système immunitaire. **Fréquence indéterminée** : réaction anaphylactique. Affections endocriniennes. **Fréquence indéterminée** : Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH). Troubles du métabolisme et de la nutrition. **Fréquent** : Perte d'appétit. **Fréquence indéterminée** : Hyponatrémie. Affections psychiatriques. **Fréquent** : confusion, dépersonnalisation, anorgasmie, diminution de la libido, nervosité, insomnie, rêves anormaux. **Peu fréquent** : hallucinations, déréalisation, agitation, trouble de l'orgasme (femmes), apathie, hypomanie, bruxisme. **Rare** : manie. **Fréquence indéterminée** : idées et comportements suicidaires", délire, agressivité. Affections du système nerveux. **Très fréquent :** sensations vertigineuses, céphalées ***. **Fréquent** : sédation, tremblements, paresthésies, hypertonie. **Peu fréquent** : acathésie/agitation psychomotrice, syncope, myoclonies, troubles de la coordination et de l'équilibre, sensation d'altération du goût, dysgéusie. **Rare :** convulsions. **Fréquence indéterminée** : syndrome malin des neuroleptiques (smn), syndrome sérotoninergique, réactions extrapyramidales (incluant dystonie et dyskinésies), dyskinésie tardive. Affections oculaires. **Fréquent** : troubles visuels, incluant vision troubles, mydriase, troubles de l'accommodation. **Fréquence indéterminée** : glaucome à angle fermé. Affections de l'oreille et du labyrinthe**. Fréquent :** tinnitus. **Fréquence indéterminée** : vertiges . Affections cardiaques. **Fréquent** : palpitations. **Peu fréquent** : tachycardie. **Fréquence indéterminée :** fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire (incluant torsades de pointes). **Affections vasculaires. Fréquent** : hypertension, vasodilatation (essentiellement bouffées de chaleur). **Fréquence indéterminée** : hypotension, hémorragie (saignement muqueux). Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**. Fréquent** : bâillements fréquence indéterminée : éosinophilie pulmonaire Affections gastro-intestinales. **Très fréquent** : nausées, sécheresse buccale. **Fréquent** : vomissements, diarrhée constipation. **Peu fréquent** : hémorragie gastro-intestinale. **Fréquence indéterminée** : pancréatite. Affections hépatobiliaires **.Fréquence indéterminée** : hépatite, anomalie du bilan hépatique . Affections de la peau et des tissus sous-cutanés. **Très fréquent** : hypersudation (incluant sueurs nocturnes). **Peu fréquent** : angio-œdème, réaction de photosensibilité, ecchymose, éruption, alopécie. **Fréquence indéterminée** : Syndrome de Stevens-Johnson, Érythème polymorphe, Syndrome de Lyell, Prurit, Urticaire. Affections musculo-squelettiques et systémiques **. Fréquence indéterminée** : rhabdomyolyse. Affections du rein et des voies urinaires. **Fréquent :** troubles urinaires (essentiellement retard mictionnel), Pollakiurie. **Peu fréquent** :rétention urinaire. **Rare** : incontinence urinaire . Affections du rein et des voies urinaires . **Fréquent :** troubles urinaires (essentiellement retard mictionnel), Pollakiurie. **Peu fréquent** : Rétention urinaire. **Rare** : incontinence urinaire Affections des organes de reproduction et du sein. **Fréquent** : troubles menstruels avec augmentation des saignements ou saignements irréguliers (par ex. ménorragies, métrorragies), troubles de l'éjaculation, trouble érectile Troubles généraux et anomalies au site d'administration. **Fréquent** :asthénie, fatigue, frissons. Investigations. **Fréquent :** Augmentation de la cholestérolémie. **Peu fréquent :** Prise de poids, perte de poids. **Fréquence indéterminée :** allongement du QT, allongement du temps de saignement, augmentation de la prolactinémie. *Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant un traitement par la venlafaxine ou peu de temps après son arrêt (voir rubrique 4.4). **Voir section 4.4 *** Dans les études cliniques poolées, l'incidence des céphalées dans le groupe venlafaxine versus le groupe placebo était similaire. L'arrêt de la venlafaxine (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à des symptômes de sevrage. Les réactions les plus fréquemment observées sont : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (y compris paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, vertiges, céphalées et syndrome grippal. Généralement, ces symptômes sont légers à modérés et disparaissent spontanément ; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Par conséquent, lorsque le traitement par la venlafaxine n'est plus nécessaire, il est conseillé de diminuer progressivement la posologie (voir rubriques 4.2 et 4.4). *Patients pédiatriques* En général, le profil d'effets indésirables de la venlafaxine (dans des études contrôlées contre placebo) chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 17 ans) était similaire à celui observé chez les adultes. Comme chez les adultes, perte d'appétit, perte de poids, augmentation de la pression artérielle, et augmentation du cholestérol dans le sang ont été observés (voir rubrique 4.4). Des réactions indésirables à type d'idées suicidaires ont été observées dans les études cliniques pédiatriques. Une augmentation des cas d'hostilité et, principalement dans le trouble dépressif majeur, d'auto-agressivité, a également été rapportée. En particulier, les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients pédiatriques : douleur abdominale, agitation, dyspepsie, ecchymoses, épistaxis et myalgies. **7.TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Pfizer sa, Boulevard de la plaine 17 - 1050 Bruxelles. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée en plaquettes thermoformées : BE239337 Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en plaquettes thermoformées : BE196524 Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en plaquettes thermoformées : BE196533 Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE422003 Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE422012 Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE421994 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation :** Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée: 29/07/2002 ; Efexor-Exel 75 mg/150 mg gélules à libération prolongée : 16/11/1998 **Date du dernier renouvellement:** 20/10/2009 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 01/2013 Date d'approbation : 01/2013. Sur prescription médicale.

en 1938! Moins poétique, le docteur Felten aborda l'ancien projet des zones de retrait pour non-combattants:
«…c'est à Luxembourg que sera élaborée une réglementation ayant pour but d'établir conventionnellement des zones de sécurité, d'instituer ce qu'on appelle des villes sanitaires où les blessés cesseront d'être exposés, de renoncer à l'agression criminelle contre les populations civiles et inoffensives, de faire que les femmes, les enfants, les vieillards puissent échapper au massacre».
L'avant-projet de la Convention dite de Monaco datait de février 1934: il prévoyait, en effet, la création de ces villes sanitaires permettant de mettre ces villes à l'abri de toute attaque militaire. Le projet aurait dû être voté au cours d'une conférence diplomatique convoquée pour le début de 1940 – une réunion ajournée sur fond de guerre! Ce n'est qu'en 1949 que ces questions furent introduites dans les Conventions dites «de Genève».

Les sujets abordés

Une série de problèmes d'une importance capitale furent abordés au cours des 5 journées que dura la conférence (1er au 4 juillet 1938). Le programme prévoyait initialement (Escher Tageblatt du 18.6.1938) des exposés de MM. le Major Médecin Brandi (Armée allemande), du Général Médecin Christian (chef de Service de Santé de l'Armée roumaine), du Professeur Dautrebande (Ecole Supérieure de Protection contre les gaz de combat), du Professeur de la Pradelle (Faculté de Droit de l'Université de Paris), du Médecin Général Schickelé (Armée française), et du Lieutenant Colonel Médecin Sillevaerts (Aéronautique militaire belge). Il y eut en fin de compte les conférences suivantes:

- La protection individuelle contre les gaz toxiques, par M. le Professeur Dautrebande (Belgique),
- La visibilité et le camouflage des formations sanitaires, par le Médecin Général Schickelé (France),
- Contribution pour l'étude de l'épuration des eaux, par le Capitaine Pharmacien G. C. Coutinho (Portugal).
- L'organisation de l'aviation sanitaire en Suède, par le Lieutenant Colonel Médecin Westerberg (Suède),
- L'importance du facteur psychologique dans l'examen d'aptitude pour les aviateurs militaires, par le Lieutenant Colonel Médecin E. Meier (Suisse),
- Les soins préventifs de l'aviateur au point de vue sanitaire, par le Colonel Médecin Capek (Tchécoslovaquie),
- Emploi tactique des équipes chirurgicales en campagne, par le Lieutenant Colonel Médecin Branovatchky (Yougoslavie) (Luxemburger Wort du 13.7.1938).

Le Luxembourg siège d'une nouvelle organisation

Du fait que la XVIeme Conférence Internationale de la Croix-Rouge s'était chargée de mettre à l'étude la révision des Conventions de Genève et de La Haye concernant les blessés et malades des armées en campagne, du fait que les propositions et projets du Comité International de Médecine et de Pharmacie militaires avaient été pris en considération et allaient être confiés aux discussions diplomatiques, il parut qu'un des buts proposés était atteint. Ce succès, que le congrès enregistra avec la plus grande joie, lui permettait de consacrer ses activités au but principal de son existence, la science médico-militaire. Il crut opportun donc de dissoudre cette Commission médico-juridique dont les efforts avaient été couronnés de tant de succès (Luxemburger Wort du 13.7.1938).

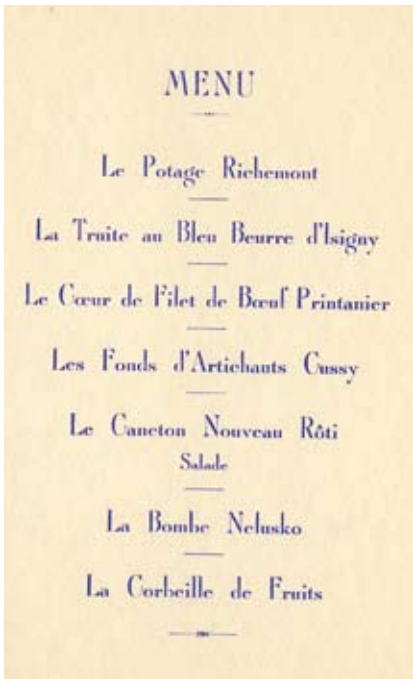
Le problème de la protection des populations continua à inquiéter à un tel point l'opinion du monde - les attentats contre les villes ouvertes avaient provoqué de telles protestations de Gouvernements - que les délégués des 33 pays réunis à Luxembourg virent dans la collaboration médico-militaire et juridique une telle puissance morale et une telle utilité qu'ils demandaient de constituer un nouvel organisme qui pourrait – indépendamment du Comité International de Médecine et de Pharmacie militaires – continuer l'œuvre de la Commission médico-juridique. Aussi le gouvernement grand-ducal accepta-t-il de créer ce «Centre d'information et d'action international pour l'humanisation de la guerre», dont voici la composition acceptée à l'unanimité des voix:

Communiqué. La 8e Session de l'Office International de Médecine Militaire que le Gouvernement grand-ducal avait réunie à Luxembourg a eu des résultats immédiats. La proposition de créer un organisme destiné à l'étude de l'humanisation de la guerre a été faite par ce congrès et le Gouvernement a accepté d'en prendre l'initiative. Le Comité-Directeur vient d'en être constitué.
S.A.R. La Grande-Duchesse de Luxembourg a accepté d'en prendre le Haut Patronage et S.A.R. le Prince de Luxembourg en prend la Présidence effective.
Vice-Président: S. Exc. M. Joseph Bech, Ministre d'Etat Honoraire, Ministre des Affaires Etrangères.
Secrétaires Généraux: M. de La Pradelle, professeur du Droit des Gens à l'Université de Paris, Directeur de l'Institut des Hautes Etudes Internationales; M. le Colonel Médecin Voncken, Directeur de l'Office International de Documentation de Médecine et de Pharmacie Militaire.
Secrétaire Médical: M. le Dr. Pierre Felten, médecin chargé du Service sanitaire de la Compagnie des Volontaires.
Secrétaire Juridique: M. Dehousse, Professeur de droit international à l'Université de Liége.
Secrétaire adjoint: M. Pierre Majerus Attaché au Ministère des Affaires Etrangères. (Escher Tageblatt du 6.7.1938)

«*Le Comité directeur de ce centre international tiendra incessamment sa première réunion au Palais Grand-Ducal à Luxembourg*» (Luxemburger Wort du 13.7.1938) – quel auguste lieu de réunion!

En novembre de la même année on entendait une première et dernière fois parler de ce groupe de travail quand un rédacteur de la «Libre Belgique» venait prendre de ses nouvelles à Luxembourg:

«Le prince de Luxembourg a eu la bienveillance d'accueillir notre requête et c'est avec la simplicité et le charme qui sont les caractéristiques de la Cour de Luxembourg, qu'il a bien voulu nous recevoir au Palais grand-ducal et nous faire la déclaration suivante: «Vous connaissez les résultats obtenus par les médecins militaires, grâce, notamment, à l'activité du colonel Voncken. Il reste cependant beaucoup à faire pour les populations civiles qui, vingt ans après une guerre combien meutrière, n'ont pas encore obtenu la protection à laquelle elles ont droit. L'organisation de villes sanitaires a été basée sur un projet établi à Monaco. Ce projet doit être repris et élargi en faveur des non-combattants. Au surplus, des voix autorisées se sont élevées pour préconiser une telle protection: le duc de Gloucester a réclamé un code d'humanisation de la guerre en faveur des femmes et des enfants, et M. Roosevelt a proposé de réunir une conférence internationale dans le même but. Tous ces efforts doivent être coordonnés afin de produire un effet et c'est pourquoi nous avons jugé que le moment était venu pour fonder notre comité; il faut absolument que le mal soit limité autant que possible, et pour atténuer les conséquences horribles d'une guerre, il faut créer un ensemble de garanties dignes de la conscience humaine. L'idéal serait certes l'abolition des avions de bombardement. Mais, à défaut de cet idéal, nous voulons faire établir


MENU

Le Potage Richemont

La Truite au Bleu Beurre d'Isigny

Le Cœur de Filet de Bœuf Printanier

Les Fonds d'Artichauts Cussy

Le Caneton Nouveau Rôti

Salade

La Bombe Nelusko

La Corbeille de Fruits

Carte de Menu du 2 juillet 1938

des zones neutres: faire respecter non seulement des monuments, mais des camps entiers, des cités entières qui serviraient de lieux de sécurité pour les non-combattants, c'est-à-dire ce que j'appellerai la population civile passive. Il faut faire renoncer à l'agression criminelle contre les populations civiles inoffensives. Les femmes, les enfants et les vieillards doivent échapper aux massacres. Nous demanderons que les conventions relatives aux lois et coutumes de la guerre soient dotées de contrôles et de sanctions nécessaires, que le contrôle soit exercé par des pays neutres et que ceux-ci accordent sans compter leur assistance à toutes les oeuvres de secours. Dans l'intérêt même de la civilisation, nous considérons qu'il est indispensable de mettre les populations civiles à l'abri de la puissance destructive de la guerre aérienne. Nous espérons fermement que les divers gouvernements se joindront à notre mouvement humanitaire. Dès maintenant, notre comité a manifesté son activité par la publication d'une revue trimestrielle: «La protection de la population civile en temps de guerre», qui centralisera toute la documentation relative à ce problème. Il a ensuite constitué une série de sections spécialisées: Une section de propagande, une section diplomatique, une section militaire, une section médicale une section juridique, une section de défense civile et une section féminine, dont les activités commenceront immédiatement. Nous espérons aboutir, dans un bref délai, à un accord unanime de toutes les nations sur ces principes de respect de la vie humaine, qui est une des garanties de notre civilisation». Le prince de Luxembourg nous permettra également d'émettre l'espoir que son appel sera entendu et qu'il recevra de partout les appuis nécessaires à la réalisation de sa généreuse initiative.» H(enri) F(ast). (Luxemburger Wort du 14.11.1938).

Une fête d'aviation

A Esch/Alzette, sur le terrain aménagé en 1937 seulement, se déroula une fête de l'aviation le 3 juillet, où se réunissaient show d'avions sanitaires au sol et exploits individuels dans les airs. La surveillance technique de l'événement se trouvait dans les mains de l'ingénieur eschois Joseph Kunnert (Luxemburger Wort du 18.6.1938). Voici quelques points forts rapportés par la presse (Luxemburger Wort du 4.7.1938): présence de trois avions sanitaires polonais dont le S.P.B.M.G. et le S.P.A.T.P.

«Großen Mut legten ein Militärarzt und 2 Sanitäterinnen eines polnischen Sanitätsflugzeuges an den Tag. Aus großer Höhe ließen sich alle drei mit dem Fallschirm nieder».

Un prix fut décerné par la ville de Esch pour l'avion civil transformé en avion sanitaire dans un temps record (Luxemburger Wort du 27.6.1938). Plus spectaculaires étaient les démonstrations de l'aviatrice Maryse Hilsz et

Hambourg après les bombardements de juillet 1943.

du parachutiste James Williams.
Que nous reste-t-il de cette fête? Un beau reportage dans le n°29 de la revue «Luxemburger Illustrierte A-Z». Le souvenir d'une démonstration d'avions sanitaires sur le petit aérodrome d'Esch/Alzette n'a pas survécu. Dans un article sur les débuts de l'aérodrome (Der Escher Flughafen, dans: Escher Tageblatt du 23.8.1947) l'épisode des avions sanitaires n'est même pas évoqué!

Une soirée arrosée

Les congressistes se retrouvaient pour une soirée gala au Casino de la Ville de Luxembourg pour un dîner présidé par le délégué américain Bainbridge, en présence de notre premier-ministre Dupong, le Dr Felten, une délégation d'officiers luxembourgeois. J'ai eu la joie de dénicher une carte menu de cette soirée – je vous la présente, ne fut-ce que pour la bombe bien luxembourgeoise qui explosa sans faire ni bruit ni morts: la «bombe Nelusko», un biscuit glacé nommé d'après l'esclave d'un opéra de Meyerbeer…

Les honneurs

Défilé militaire de notre compagnie des volontaires, 87 hommes en tout, se déployant sous les applaudissements des délégués étrangers amusés, concert de la musique militaire aux airs patriotiques. Le congrès était l'occasion de grands gestes – une grande gerbe de fleurs déposée au monument de la «Gölle Fra» par les délégations.

Dans le cadre d'une réception donnée à la légation des Etats-Unis, notre confrère Pierre FELTEN fut décoré par l'émissaire américain à Luxembourg Platt-Waller - une décoration particulièrement précieuse, le «Military Surgeon Award» n'étant décerné tous les ans qu'à un seul médecin (Luxemburger Wort du 5.7.1938).

Epilogue

La conférence de 1938 manque dans la liste des congrès internationaux du CIMM. A y voir de plus près, on se rend compte qu'il ne s'agissait que d'une session de conférences, et non d'un congrès mondial, ce genre de congrès n'ayant lieu que les années impaires… Les décisions prises étonnent d'autant plus. Pourquoi n'avait-on pas attendu le congrès mondial de 1939 pour trancher la question de la section juridique?

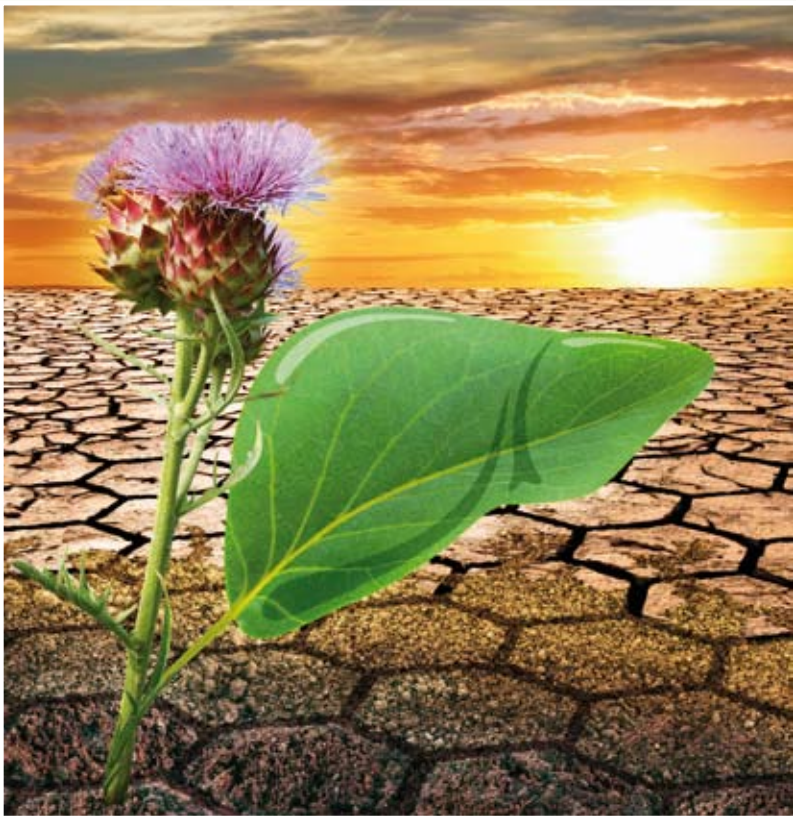
Sur l'initiative de la délégation égyptienne (!) le Luxembourg devint le siège de la section juridique de l'association des médecins militaires.
L'idée des «villes sanitaires» aboutit à de modestes résultats en 1940:
«A Shanghai, une zone de sécurité a été créée en faveur de la population civile et 300.000 s'y sont trouvés à l'abri du bombardement. Des mesures analogues furent prises à Madrid et à Bilbao pendant la guerre civile. Enfin la France et l'Allemagne se sont engagées à respecter certaines villes sanitaires destinées aux blessés et malades de guerre» (Luxemburger Wort du 30.4.1940).

Les villes de Hambourg et de Dresde ne firent manifestement pas partie des «villes sanitaires» choisies. Et puis, qu'est-ce que cela aurait changé? En cas de vraie guerre les contrats et les idées à la «Prince de Luxembourg» ne valent pas le papier sur lesquels ils avaient été parafés. Von Radowitz ne promit-il pas le 26 août 1939 que l'Allemagne ne toucherait en aucun cas à l'intégrité du grand-duché (Escher Tageblatt du 28.8.1939), 9 mois avant que les troupes hitlériennes ne déferlent sur le pays le 10 mai 1940?

En 1954 le CIMM revint à Luxembourg, cette fois sous forme d'un vrai congrès mondial - nous en reparlerons. ■

Lit.:
Jean des Cilleuls, La huitième Session de conférences du Comité International de médecine militaire, Paris, Imprimerie Nationale, 1938.
(http://www.cimm-icmm.org/page/france/histoireTxte.php).

140 mg x 60 caps : PP 43,07 €



Legalon® forte

La réponse aux hépatites toxiques

- BIODISPONIBILITÉ LA PLUS ÉLEVÉE EN SILIBININE*
- EXCELLENTE EFFICACITÉ
- TOLÉRANCE ET SÉCURITÉ OPTIMALES

*Schulz H U et al. Drug Research (1995) 45: 61-64

The emerging landscape in liver disease treatment

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT LEGALON® forte

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Légalon® forte capsules ingrédient actif extrait sec de fruits de chardon-Marie 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE 1 capsule contient : 173,0 mg - 186,7 mg d'extrait sec de fruits de chardon-Marie (36-44:1), correspondant à 140 mg de silymarine en termes de silibinine (solvant : acétate d'éthyle > 96,7%). 3. FORME PHARMACEUTIQUE Capsules. 4. DONNÉES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques : Lésions hépatiques toxiques : pour traitement supportif chez des patients atteints de maladie inflammatoire chronique du foie ou de cirrhose hépatique. Note : le traitement par ce médicament n'est pas un substitut à l'abstention de la cause des lésions hépatiques (par exemple, l'alcool). 4.2 Posologie et mode d'administration : Sauf prescription contraire, en traitement initial et dans les cas graves : 1 capsule 3 fois par jour. Dose d'entretien : 1 capsule 2 fois par jour. Mode d'administration Les capsules sont à avaler entières, sans les mâcher et avec une quantité appropriée de liquide. Le médecin décidera de la durée du traitement. 4.3 Contre-indications : Aucune n'est connue. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de ce médicament chez les enfants. Il ne doit donc pas être utilisé chez des enfants de moins de 12 ans. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : Aucune n'est connue. 4.6 Effets indésirables : Comme tous les médicaments, LEGALON forte peut avoir des effets indésirables. Pour l'évaluation des effets indésirables, les termes de fréquence suivants sont utilisés : Très fréquent : ≥ 1/10 ; Fréquent : ≥ 1/100, < 1/10 ; Peu fréquent : ≥ 1/1 000, < 1/100 ; Rare : ≥ 1/10 000, < 1/1 000 ; Très rare : < 1/10 000 en ce compris les cas isolés Dans de rares cas, des troubles gastro-intestinaux, tels qu'un léger effet laxatif, ont été observés. 4.7 Surdosage : a) Jusqu'à présent, aucun signe ou symptôme de surdosage ou d'empoisonnement n'a été observé. Les effets indésirables décrits ci-dessus peuvent être amplifiés. b) On ne connaît pas d'antidote particulier. Si nécessaire, des mesures symptomatiques sont recommandées. 5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET FABRICANT Entrepreneur pharmaceutique Rottapharm I Madaus GmbH Cologne (code postal : 51101) Allemagne Téléphone : +49 221 8998-0 Téléfax : +49 221 8998-711 E-mail : info@rottapharm-madaus.de Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant Madaus GmbH, 51101 Cologne 6. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ 29965.00.00 7. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION 08/12/1994 / 26/09/2009 8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE Avril 2008 9. STATUT LÉGAL Pharmacies uniquement

Rottapharm-Madaus Group

INTEGRAL S.A.

Oct. 2013

▽ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT : Eliquis 5 mg comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 5,0 mg d'apixaban. Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé à 5 mg contient 102,86 mg de lactose. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimés ovales, roses, gravés avec 894 sur une face et 5 sur l'autre face. **4. DONNEES CLINIQUES : 4.1 Indications thérapeutiques :** Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≥ II). **4.2 Posologie et mode d'administration :** Posologie : La posologie recommandée d'Eliquis est de deux prises orales quotidiennes de 5 mg. *Diminution de dose :* La dose recommandée d'Eliquis est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients atteints de FANV et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg, ou créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dl (133 micromoles/l). Le traitement doit être poursuivi à long terme. *Oubli d'une dose :* En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre Eliquis immédiatement et poursuivre son traitement comme avant avec 2 prises quotidiennes. *Relais de traitement :* Le passage d'un traitement anticoagulant par voie parentérale à Eliquis (et vice versa) peut se faire à l'heure prévue de la dose suivante. *Relais d'un anti-vitamine K (AVK) par Eliquis :* Le traitement par warfarine ou par un autre AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Eliquis peut débuter dès que l'INR (international normalized ratio) est < 2,0. *Relais d'Eliquis par un AVK :* Le traitement par Eliquis doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. Après 2 jours de co-administration d'Eliquis et de l'AVK, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante d'Eliquis. Poursuivre la co-administration d'Eliquis et de l'AVK jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2,0. *Insuffisance rénale :* Compte tenu de l'absence d'expérience clinique chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 15ml/min, ou chez les patients bénéficiant d'une dialyse, apixaban n'est pas recommandé chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les patients présentant une créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dl (133 micromoles/l) associée à un âge ≥ 80 ans ou à un poids corporel ≤ 60 kg doivent recevoir la dose faible d'apixaban c'est-à-dire 2,5 mg deux fois par jour. Les patients présentant exclusivement une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) doivent également recevoir la dose faible d'apixaban c'est à dire 2,5 mg deux fois par jour. *Insuffisance hépatique :* Eliquis est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif (voir rubrique 4.3). Il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients ayant un taux d'enzymes hépatiques élevé (ALAT/ASAT > 2 x LNS) ou un taux de bilirubine totale ≥ 1,5 x LNS ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, Eliquis doit être utilisé avec précaution dans cette population. Avant initiation du traitement par Eliquis, la fonction hépatique doit être évaluée. *Poids corporel :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont atteints (voir *Diminution de dose* au début de la rubrique 4.2). *Sexe :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. *Sujets âgés :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont présents (voir *Diminution de dose* au début de la rubrique 4.2). *Population pédiatrique :* La sécurité et l'efficacité d'Eliquis chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Voie orale. Eliquis doit être avalé avec de l'eau, pendant ou en dehors des repas. **4.3 Contre-indications :** ▪ Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. ▪ Saignement évolutif cliniquement significatif. ▪ Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. ▪ Lésion ou affection, si considérée comme un facteur de risque significatif d'hémorragie majeure. Ceci peut inclure: ulcère gastro-intestinal actif ou récent, présence d'une affection maligne à risque hémorragique élevé, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures ▪ Traitement concomitant avec d'autres anticoagulants, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc.), dérivé de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, dabigatran, etc.), sauf dans le cas d'un relais de traitement pour ou à partir d'apixaban (voir rubrique 4.2) ou lorsque l'HNF est administrée à des doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central. **4.8 Effets indésirables :** Résumé du profil de tolérance : La tolérance d'apixaban a été étudiée chez 11 886 patients FANV avec une exposition moyenne de 1,7 ans. Au cours des deux études de phase III dans la FANV, 24,4 % (étude apixaban vs warfarine) et 9,6 % (étude apixaban vs aspirine) des patients traités par apixaban (5 mg ou 2,5 mg) deux fois par jour ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables fréquents avec l'apixaban ont été les suivants : épistaxis, contusion, hématurie, hématome, hémorragie oculaire et hémorragie gastro-intestinale. L'incidence globale des évènements hémorragiques avec apixaban a été de 24,3 % dans l'étude apixaban vs warfarine et de 9,6 % dans l'étude apixaban vs aspirine. Dans l'étude apixaban vs warfarine, l'incidence des saignements gastro-intestinaux majeurs ISTH (y compris saignements du tractus GI supérieur, du GI inférieur et du rectum) avec apixaban a été de 0,76 % par an. L'incidence des hémorragies intraoculaires majeurs ISTH avec apixaban a été de 0,18 % par an. Tableau des effets indésirables : Le tableau 1 présente les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). *Affections du système immunitaire* : ▪ Hypersensibilité (y compris éruption cutanée, réaction anaphylactique et œdème allergique) : Peu fréquent. *Affections du système nerveux* : ▪ Hémorragie cérébrale, autre hémorragie intracrânienne ou intrarachidienne (y compris hématome sous-dural, hémorragie sous-arachnoïdienne et hématome rachidien) : Peu fréquent. *Affections oculaires* : ▪ Hémorragie de l'œil (y compris hémorragie conjonctivale) : Fréquent. *Affections vasculaires*: ▪ Autre hémorragie, hématome : Fréquent ▪ Hémorragie intra-abdominale : Peu fréquent. *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :* ▪ Épistaxis : Fréquent ▪ Hémoptysie : Peu fréquent ▪ Hémorragie du tractus respiratoire (y compris hémorragie alvéolaire pulmonaire, hémorragie laryngée et hémorragie pharyngée) : Rare. *Affections gastro-intestinales :* ▪ Hémorragie gastro-intestinale (y compris hématémèse et méléna), hémorragie rectale, hémorragie gingivale : Fréquent ▪ Hémorragie hémorroïdaire, hématochézie, hémorragie buccale : Peu fréquent ▪ Hémorragie rétropéritonéale : Rare. *Affections du rein et des voies urinaires* : ▪ Hématurie : Fréquent. *Affections des organes de reproduction et du sein* : ▪ Hémorragie vaginale anormale, hémorragie urogénitale : Peu fréquent. *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* : ▪ Hémorragie au site d'administration : Peu fréquent. *Investigations* : ▪ Sang occulte positif : Peu fréquent. *Lésions, intoxications et complications liées aux procédures* : ▪ Contusion : Fréquent ▪ Hémorragie traumatique, hémorragie post-procédurale, hémorragie au site d'incision : Peu fréquent. L'utilisation d'Eliquis peut être associée à une augmentation du risque de saignement occulte ou extériorisé de tout tissu ou organe, ceci pouvant entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes, et la sévérité varieront en fonction de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement. Déclaration des effets indésirables suspectés : la déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** Bristol Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH Royaume Uni. Le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché: BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** EU/1/11/691/006-012. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : 18 Mai 2011. **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : Septembre 2013. **DELIVRANCE :** Sur prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (http://www.ema.europa.eu)

Pour la prévention de l'AVC en cas de FANV

Inclus dans les guidelines **ESC 2012** sur la FA[1]

Pour la prévention de l'AVC chez vos patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque*

Choisissez ELIQUIS®: supérieur à la warfarine pour les 3 résultats clés suivants

- **a** **Supérieur** dans la prévention de l'AVC/embolie systémique[2] 21 % RRR**, p = 0,01
- **b** **Supérieur** dans le profil de sécurité par une diminution des saignements majeurs[2] 31 % RRR, p < 0,001
- **c** **Supérieur** dans la réduction des décès toutes causes confondues[2] 11 % RRR, p = 0,047
- **d** Pas de contrôle de l'INR[3]

ELIQUIS®: le seul anticoagulant oral avec

E TOUS LES ÉLÉMENTS CI-DESSUS

**RRR = Réduction Relative du Risque

***ELIQUIS®: Un nouvel inhibiteur oral direct du facteur Xa, indiqué dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que: antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT); âge ≥ 75 ans; hypertension artérielle; diabète; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≥ II).[3]**

Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit d'ELIQUIS® et le Guide pour le Prescripteur pour de plus amples informations et les données de sécurité du produit. Veuillez également fournir à vos patients la Carte-Alerte Patient lorsque vous leur prescrivez ELIQUIS®.

Eliquis®
apixaban
Faites la différence

Références: 1. Camm AJ *et al*. Eur Heart J 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehs253. **2.** Granger CB *et al*. N Engl J Med 2011; 365: 981–992. **3.** ELIQUIS® (apixaban), Résumé des caractéristiques du produit.

Code matériel: 2355/140084
Date de préparation: janvier 2014

Bristol-Myers Squibb Pfizer

Fondée le 7 décembre 1966, à l'initiative de l'humaniste français Raoul Follereau, la Fondation Follereau Luxembourg (FFL) est reconnue d'utilité publique depuis 1984. Violaine Alves, Responsable de Projets et Megan Hurst, Responsable d'Education au Développement et Service Volontaire nous racontent cette Fondation aux multiples facettes.

Céline Buldgen

Fondation Follereau Luxembourg: «Nous créons des perspectives»

Bon échange Nord-Sud

«*Personne n'a le droit d'être heureux tout seul*», cette devise de la Fondation Follereau Luxembourg constitue le leitmotiv de ses actions. Une trentaine de projets mis en place par cette ONG permettent de mettre un terme:
- à toutes les formes d'exclusion dont celles liées aux maladies infectieuses.
- à la pauvreté dans les pays africains, au manque d'éducation et d'accès aux soins médicaux.

Le domaine médical est le principal champ d'actions de la FFL, reconnue de tout le monde pour sa lutte contre la lèpre depuis sa création. Dès les années 80, son activité s'est étendue au dépistage et au traitement de la tuberculose ainsi qu'à l'ulcère de Buruli, depuis 1998. Aujourd'hui, les projets de la FFL soutiennent la santé publique communautaire, notamment maternelle et infantile.

Une collaboration locale indispensable

Au travers de ses projets humanitaires, la Fondation Follereau Luxembourg aide 9 pays en voie de développement dont les trois principaux sont le Bénin, le Mali et Burkina Faso.
Violaine Alves explique: «*Dans le cadre de nos projets d'aide au développement, nous travaillons en étroite collaboration avec les autorités publiques et différents interlocuteurs locaux. Les projets sont dirigés sur le terrain par des partenaires locaux, qui connaissent bien les besoins communautaires et travaillent de manière responsable. Nous soutenons, par exemple, dans le sud du Mali l'ONG Cofesfa, une organisation de femmes qui s'investit dans la lutte contre les mutilations génitales féminines grâce à un travail*

SES ACTIVITÉS EN 4 AXES

Amélioration de la santé publique communautaire (44%)
- santé maternelle et infantile,
- aménagement ou réhabilitation d'infrastructures sanitaires,
- construction et équipement d'hôpitaux,
- fourniture de médicaments et de matériel médical,
- formation de personnel médical,
- promotion féminine.

Renforcement de la formation professionnelle pour les jeunes défavorisés (26%)
- construction et équipement de centres de formation,
- offre de formation professionnelle.

Aide à l'enfance en détresse (15%)
- lutte contre le trafic d'enfants,
- aide aux enfants de la rue (programmes d'éducation et protection des enfants),
- lutte contre les mutilations génitales féminines.

Appui aux programmes nationaux de lutte contre les maladies tropicales négligées (15%)
- réinsertion socio-économique d'anciens malades de la lèpre et de l'ulcère de Buruli.

©Winn/FFL

de sensibilisation ou encore dans la construction d'une maternité. De cette manière, les organisations locales sont renforcées et ne contribuent pas uniquement à travers leurs actions à l'amélioration de la situation globale d'une région, mais donnent un exemple positif d'engagement pour leurs concitoyens. Finalement, nous sommes convaincus que la misère et la pauvreté ne pourront être vaincues que grâce à la prise de responsabilité et à l'engagement civil.»

La garantie d'une excellente collaboration et d'un suivi optimal des projets humanitaires requiert des réunions chaque année avec tous les partenaires locaux. L'occasion de faire le point sur la situation actuelle et les perspectives d'évolution des différents projets.

Sur le terrain

«La bonne identification de toutes les données statistiques indispensables à une mise en place d'un projet de qualité peut être une source initiale de difficultés. Les états africains dans lesquels nous travaillons n'ont pas forcément accès à des données statistiques précises ni à des outils d'évaluation, ce qui rend parfois la réalisation d'un projet complexe», affirme Violaine Alves.

Megan Hurst aborde, quant à elle, les difficultés rencontrées en termes de ressources humaines: *«Nous travaillons toujours en collaboration étroite avec un partenaire local mais il est important d'obtenir sur chaque projet du personnel médical qualifié. Or, nous sommes revenus récemment du Togo où il existe un énorme manque à ce niveau-là. Nous pouvons soutenir un projet, créer de nouveaux programmes, apporter du matériel médical mais sans l'appui de professionnels de la santé locaux formés, nous sommes confrontés à une certaine limite.»*

Et elle poursuit: *«Au Mali, dans le cadre de la santé maternelle, nous avons pu observer certaines lacunes techniques de la part des sages-femmes et des matrones dans la prise en charge des cas obstétriques les plus difficiles ou lors des césariennes. Ces lacunes techniques, nous ne pouvons pas les résoudre directement. Par contre, elles peuvent être à l'origine de nouveaux projets, de séances de formation voire même de sensibilisation auprès de la population. Sur le terrain, nous nous sommes rendu compte que la difficulté ne venait pas toujours du manque de compétences des sages-femmes mais bien du manque de communication entre*

2014: nouveaux projets

Au Bénin, santé communautaire:
- appui nutritionnel du couple mère-enfant souffrant du VIH.
- création d'un centre nutritionnel pour les enfants souffrant de malnutrition. En parallèle, les mamans suivent une formation dans le but d'apprendre les besoins alimentaires d'un enfant et la nécessité d'acheter des produits adaptés à leur enfant. Une formation professionnelle de base est également organisée afin de permettre à ces femmes de créer une activité génératrice de revenus.
- équipement d'une maternité (dont les travaux ont commencé en 2013).

Au Burkina Faso, formation professionnelle:
- rénovation d'un centre de formation professionnelle à Tougouri destiné aux enfants travaillant dans les mines d'or. Ceux-ci peuvent suivre des formations professionnelles en menuiserie, mécanique, soudure, tissage et couture. Une scolarité et une formation professionnelle indispensables pour créer des perspectives d'avenir.

Au Mali:
- création d'un projet de santé féminine à Bamako, *«Nos premiers projets au Mali s'étaient davantage centrés sur la santé maternelle et infantile. Désormais, nos actions sont orientées sur les besoins de la femme en tant que telle. Ce projet a lieu à Bamako même, la capitale du Mali. Le public cible que nous touchons est différent puisque nous rencontrons des femmes citadines. Nous continuons toujours à atteindre les femmes qui habitent en dehors de la ville grâce à la ligne numéro vert»*, ajoute Megan Hurst.

En RCA:
- projet d'aide d'urgence grâce au partenaire suisse Fairmed: délivrance de soins de santé et de médicaments aux populations vulnérables.

le personnel soignant et les patientes. N'oublions pas que ce sont des contextes nationaux où les personnes sont assez réfractaires à aller consulter.»

Des inégalités, encore et toujours

La pauvreté, l'exclusion des malades et le manque d'information restent très inégalitaires, d'un pays à l'autre. A Madagascar, par exemple, un manque important de connaissances en termes d'éducation à la santé est observé pour une partie de la population.

Violaine Alves raconte: «*Notre équipe avait rencontré des difficultés d'accessibilité géographique à Madagascar. La Jeep représente le seul moyen de transport adapté aux réseaux routiers locaux, lorsque l'on souhaite parcourir 200km. Or, la majorité de la population n'en possède pas et est forcée de se déplacer à pied. Cela peut prendre des jours. Malheureusement, il est parfois trop tard. On parle souvent de l'accessibilité économique mais l'accessibilité géographique n'en n'est pas moins une autre source de difficulté. Rien que le fait d'avoir un centre de santé à proximité d'un village rural peut changer toute la donne.*»

Megan Hurst ajoute: «*L'accessibilité économique rejoint d'ailleurs un peu l'accessibilité géographique. La plupart des personnes ne peuvent pas aller se faire soigner dans un centre de santé car elles ne savent pas se payer un moyen de transport. De plus, le modèle de système de sécurité sociale que nous avons en Europe n'existe pas en Afrique. Toutes les dépenses médicales sont au frais du malade. Le moindre pansement utilisé pour un acte chirurgical doit être payé par le patient. Ce dernier achète même les produits qui vont être utilisés lors de son opération et les apporte le jour opportun. Au Mali ou au Congo, la pire menace économique d'une famille est que l'un de ses membres tombe malade ou décède. N'oublions pas que les frais d'enterrement sont très onéreux dans ces pays.*»

Ces dernières années, les programmes nationaux dans certains pays d'Afrique ont permis la gratuité de la majorité des soins médicaux apportés aux mères et aux enfants. L'équipe de la Fondation Follereau Luxembourg a remarqué cependant que les consultations prénatales et les césariennes ne sont pas encore totalement ancrées dans les mœurs. Il faut savoir que par exemple au Mali une césarienne n'est gratuite qu'à partir du moment où elle est réalisée en anesthésie générale.

En outre, osons affirmer que les coûts liés aux soins de santé sont proportionnellement élevés en comparaison au salaire de la population.

Conditions de travail

Malgré des difficultés techniques (coupures d'électricité, manque d'information des registres, dégradation de certaines infrastructures…), la FFL et ses partenaires tentent de concilier les bonnes pratiques constatées au cours de presque 50 ans d'expérience avec les habitudes culturelles des bénéficiaires afin d'œuvrer ensemble en faveur de l'amélioration des conditions de vie et de soin. La co-construction des projets avec les partenaires locaux et les communautés bénéficiaires favorise l'adéquation des solutions proposées aux besoins et aux coutumes locales. Ainsi, dans le cadre des projets d'éducation à la santé par exemple, la coopération avec des sages-femmes et matrones des pays bénéficiaires permet de divulguer des conseils aux agents de santé et aux patients adaptés à leurs habitudes du quotidien. L'état des infrastructures doit également être amélioré pour convaincre la population, souvent méfiante à l'égard de la médecine moderne, à fréquenter les centres de santé.

«*Il faut toutefois faire une distinction entre les centres hospitaliers ruraux ou régionaux et les centres hospitaliers privés*», souligne Violaine Alves. «*Les centres hospitaliers privés possèdent des appareils médicaux, des équipes d'entretien, un apport en électricité et des bâtiments propres. Et il y en a plus qu'on ne peut le penser ! Leur principale difficulté est d'avoir du personnel formé et qualifié pour utiliser correctement les appareillages. Le matériel que nous donnons est neuf et provient autant que possible d'Afrique. Sauf dans le cas où nous avons un intérêt en termes de qualité et de durabilité à acheter en Europe, tout en étant certains d'avoir un service de maintenance en Afrique. Nous essayons de stimuler au maximum l'économie locale. Concernant le choix du matériel que nous proposons, nous demandons l'avis de médecins européens et plus particulièrement, celui de notre médecin du Conseil d'Administration. Cela nous permet d'évaluer quel appareil sera le plus approprié par rapport à la demande, au contexte, au type d'hôpital, et si son utilisation et son entretien seront pratiques. Les avis techniques de professionnels de la santé sont donc importants…*» ■

ACTION SOLIDARITÉ

La FFL a également un rôle d'information et de sensibilisation auprès du public luxembourgeois. Elle promeut la solidarité envers les populations déshéritées des pays en voie de développement, par ces différents biais: la Journée Mondiale des Lépreux, la publication de bulletins semestriels «Solidarité Follereau», l'organisation de campagnes de sensibilisation, de conférences et soirées à thèmes, la sensibilisation scolaire et un service volontaire.

Coordonnées:
Fondation Follereau Luxembourg
151, Avenue du Dix Septembre
L-2551 Luxembourg
Info: (+352) 44 66 06 1
info@ffl.lu - www.ffl.lu

Venoruton®

Combattez les jambes lourdes et douloureuses !

Problème

☒ Une veine avec une mauvaise circulation sanguine peut provoquer des jambes lourdes

Venoruton®

☑ Améliore la circulation sanguine

☑ Renforce et protège les parois veineuses

Venoruton® un traitement efficace contre les symptômes dus à une insuffisance veineuse chronique.

Venoruton® (O-(ß-hydroxyéthyl)-rutosides) est un médicament. Pas d'utilisation prolongée sans avis médical. Lisez attentivement la notice et demandez conseil à votre pharmacien pour un bon usage. Novartis Consumer Health S.A. PQC 2013-059

NOVARTIS

DOSSIER Women's Health

...à lire aussi:

p. 39 Protection contre le VIH: pourquoi pas un anneau contraceptif ?

p. 40 Mars, Vénus et la dépression majeure…

p. 42 Grossesse et antidépresseurs: pas facile d'y voir clair...

p. 42 La prise d'antidépresseurs pendant la grossesse accroit le risque de prématurité

p. 43 Le prolactinome après la ménopause

p. 44 Comment les mères aident leurs enfants à explorer le bien et le mal

Sevrage tabagique de la femme enceinte: **le patch déçoit**

Lu sur MediQuality www.mediquality.net

Les autorités sanitaires françaises encouragent l'utilisation de substituts nicotiniques pour favoriser l'arrêt du tabac chez la femme enceinte. Ce n'est pas le cas aux Etats-Unis. Il est vrai que les preuves manquent de leur efficacité et les résultats des travaux sur le sujet sont contradictoires.

Dr Roseline Péluchon

Une équipe française publie les résultats d'une nouvelle étude, menée entre 2007 et 2013. Au total 400 femmes enceintes ont été incluses. Elles fumaient au mois 5 cigarettes par jour et l'âge de leur grossesse se situait entre 12 et 20 semaines. Les unes ont reçu des patchs contenant de la nicotine, dont la dose était ajustée en fonction du taux de cotinine salivaire, jusqu'à la fin de la grossesse. Les autres ont eu des patchs placebo. Les patchs délivraient la nicotine pendant 16 heures.

Le taux moyen de nicotine ainsi utilisé est relativement élevé, de 18 mg par jour, allant jusqu'à 25 à 30 mg pour 25% des participantes.

Malgré cela, le résultat s'avère décevant. Le taux d'abstinence complète (entre le début du sevrage et la dernière visite avant l'accouchement) est en effet faible, et identique dans les deux groupes (5,5% vs 5,1%; odds ratio 1,08; IC 95%: 0,45 à 2,60). Deux semaines après le début de la substitution, 62% des patientes ont déjà rechuté et le temps moyen sans cigarette n'excède pas 15 jours.

En effet, 42% des patientes ayant reçu les patchs de nicotine ont réduit leur consommation de cigarettes de moitié au moins, et 37% de celles ayant reçu le placebo. Le taux moyen de monoxyde de carbone dans l'air expiré a diminué, mais sans réelle différence entre les deux groupes. Si l'efficacité des patchs pour le sevrage n'est pas convaincante dans cette étude, ils semblent avoir un effet secondaire non négligeable sur la pression artérielle diastolique, supérieure de 8 mm Hg dans le groupe nicotine par rapport au groupe placebo.

Aucune différence n'est retrouvée dans les deux groupes pour les autres effets indésirables sérieux, non plus que pour les poids de naissance.

Les auteurs estiment que ces résultats doivent inciter à rechercher d'autres solutions, médicamenteuses ou non, pour aider les femmes enceintes à parvenir à l'arrêt complet du tabac. ■

Référence: Berlin I et al.: Nicotine patches in pregnant smokers: randomised, placebo controlled, multicentre trial of efficacy. BMJ 2014; 348: g1622. doi: 10.1136/bmj.g1622

Protection contre le VIH: **pourquoi pas un anneau contraceptif ?**

Des chercheurs américains s'apprêtent à tester sur des femmes un anneau vaginal contenant un contraceptif et un antirétroviral. Comme son nom l'indique, il se présente sous la forme d'un anneau flexible et transparent, d'un diamètre de 5 cm, à insérer au fond du vagin. Il pourrait assurer une triple protection (contraception, VIH et herpès) durant trois mois, même s'il convient de rappeler que le préservatif reste actuellement le seul moyen efficace de lutter contre les infections sexuellement transmissibles.

Luc Ruidant

Cet anneau vaginal diffuse deux molécules en continu: le lévonogestrel, un progestatif utilisé pour la contraception, et le ténofovir, un antirétroviral utilisé contre le VIH et l'herpès.

La proximité de l'anneau avec l'utérus et le lieu potentiel d'infection permettent d'utiliser ces molécules en doses réduites.

Convaincant chez l'animal

Chez l'animal, ce dispositif innovant a donné de bons résultats, notamment un taux d'infection par le VIH sur des moutons réduit de 54%, ce qui est aussi bien que les gels vaginaux à base de ténofovir actuellement utilisés par certaines femmes.

Dans un autre essai sur le lapin, il a également permis une protection contre le virus de l'herpès.

Bien accepté, le ténofovir n'a présenté aucune toxicité mais son efficacité contre le VIH n'a pas pu être testée car le lapin n'est pas approprié pour ce type d'expérience.

Les scientifiques espèrent recevoir bientôt le feu vert pour démarrer des essais chez l'être l'humain, avec comme perspective la mise sur le marché de l'anneau dans les cinq à dix prochaines années. ■

Référence : PLOS ONE, 5 mars 2014, DOI: 10.1371/journal.pone.0088509)

Dr Serge Ginter
Gynécologue

L'expert du mois

Il l'a dit...
«Il est dommage que dans notre pays, nous ne nous donnions pas les moyens de mener à bien un dépistage et un traitement efficace de l'ostéoporose.»

...mais aussi:
«Il est aujourd'hui bien établi que les résultats paradoxaux observés dans l'étude WHI étaient dus à des femmes qui avaient déjà concentré d'importantes lésions vasculaires.»

...A LIRE EN PAGE 46

Votre partenaire en formation continue

Pfizer

Mars, Vénus et la dépression majeure…

On a beau jeu de dire que les hommes viennent de Mars et les femmes de Vénus, mais sont-ils égaux face à la dépression ? Pas si sûr…

Pierre Dewaele

Des chercheurs américains ont tenté de savoir s'il existait une différence entre les sexes en ce qui concerne l'étiologie de la dépression majeure. Si tel est le cas, les prises en charge devraient également être différentes. Ils ont pour cela mené des analyses prospectives et rétrospectives des données entourant 20 facteurs de risque chez des patients ayant souffert l'année précédente de dépression majeure.

L'importance des facteurs de risque a été déterminée par interview réalisée en deux vagues à 12 mois d'intervalle. L'originalité de l'étude est qu'elle concerne 1057 paires de jumeaux dizygotes de sexe opposé.

Parmi les 20 facteurs de risque, 11 montraient des différences entre les sexes pour leur impact sur la dépression majeure.

Ainsi, 5 avaient un plus grand impact sur le sexe féminin: la chaleur parentale, la névrose, le divorce, le support social et la satisfaction dans le mariage.
Chez les hommes, ce sont 6 facteurs qui sortent du lot: l'abus sexuel durant l'enfance, des troubles du comportement, l'abus de drogues, une histoire personnelle de dépression et des évènements stressants. Il s'agissait dans ce cas de problèmes financiers, occupationnels ou légaux essentiellement.

L'étude est originale et bien menée. En s'intéressant à des paires gémellaires de sexes opposés, les chercheurs ont pu éviter les biais liés à la fratrie classique tout en conservant le même environnement familial. Ils se sont donc concentrés sur l'essentiel de l'étiologie en distinguant hommes et femmes.

Par ailleurs, ils ont pu mettre en évidence l'importance des facteurs de stress aigus. Chez la femme, la perte des relations interpersonnelles et de soutien joue un rôle majeur alors que chez l'homme, il s'agit plutôt de l'échec d'atteintes d'objectifs prédéfinis avec une perte d'estime de soi. ■

Référence : Kenneth S. Kendler et al. Sex Differences in the Pathways to Major Depression: A Study of Opposite-Sex Twin Pairs Am J Psychiatry 2014;171:426-435

40,54 €
pour 3 mois

Low. So Low ...

0.5 mg Estradiol / 2.5 mg Dydrogestérone

Femoston® low 0.5 mg/2.5 mg

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg comprimes pellicules **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** 28 comprimes. Chaque comprime pelliculé contient 0,5 mg 17β-estradiol (sous forme de hemihydrate) et 2,5 mg de dydrogesterone. Excipient a effet notoire: Lactose monohydrate 117,4 mg **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprime pelliculé. Comprimes biconvexes, ronds (7mm) de couleur jaune, portant sur une face la marque "379" **DONNÉES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Traitement hormonalsubstitutif (THS) pour le soulagement des symptômes de carence en œstrogènes chez les femmes post-ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 12 mois. L'expérience de ces indications thérapeutiques chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée **Posologie et mode d'administration** Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg est un THS continu combine pour usage oral. L'œstrogène et le progestatif sont donnes tous les jours sans interruption. La posologie est de 1 comprime par jour pendant un cycle de 28 jours. La prise de Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg doit être continue, sans interruption entre les boites. Pour l'instauration et la poursuite du traitement des symptômes de ménopause, utiliser la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible. Le traitement combine continu peut débuter avec Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg en fonction de la duree depuis la ménopause et de la sévérité des symptômes. Les femmes présentant une ménopause naturelle doivent débuter le traitement par Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg au plus tôt 12 mois après leurs dernières règles naturelles. En cas de ménopause chirurgicalement induite, le traitement peut débuter immédiatement. La posologie peut ensuite être ajustée en fonction de la réponse clinique. Les patientes passant d'une autre préparation séquentielle continue ou cyclique doivent terminer le cycle de 28 jours puis passer au traitement par Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg. Les patientes passant d'une préparation combinée continue peuvent débuter le traitement à tout moment. Si une dose a été oubliée, la prendre dès que possible. Si plus de 12 heures se sont écoulées, poursuivre le traitement avec le prochain comprime sans prendre le comprime oublie. La probabilité de saignements intercurrents ou de spotting peut augmenter. Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg peut être pris avec ou sans nourriture. Population pédiatrique Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg dans la population pédiatrique **Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou a l'un des excipients, cancer du sein connu ou suspecte ou antécédent de cancer du sein, tumeurs malignes estrogenodependantes (cancer de l'endomètre, par exemple) connues ou suspectées, saignement vaginal d'étiologie inconnue, hyperplasie de l'endomètre non traitée, antécédents ou présence de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire), troubles thrombophiliques connues (par ex. protéine C, protéine S ou déficience d'antithrombine), maladie thromboembolique artérielle active ou récente (p.ex. angine de poitrine, infarctus du myocarde), affection hépatique aigue ou antécédents d'affection hépatique, tant que les tests de fonction hépatique ne sont pas normalises, porphyrie **Effets indésirables** Les effets indésirables les plus souvent rapportes chez les patients traités avec une association estradiol/dydrogesterone dans les essais cliniques sont maux de tête, douleurs abdominales, mastalgie, sensibilité des seins a la palpation et mal au dos. Les effets indésirables suivants ont été observes durant des études cliniques (n=4929) a des fréquences reprises ci-dessous. Les effets indésirables de rapports spontanés, non observes dans les études cliniques, ont été classés sous la fréquence rare *. Très fréquent ≥ 1/10, fréquent ≥ 1/100 ; <1/10, peu fréquent ≥ 1/1000 ; < 1/1.00, rare ≥ 1/10000 ; < 1/1000. Infections et infestations ; fréquent : candidose vaginale ; peu fréquent : syndrome de type cystite. Tumeurs bénignes, malignes et non précisées ; peu fréquent : augmentation de la taille du léiomyome. Affections hématologiques et du système lymphatique ; rare : anémie hémolytique*. Affections du système immunitaire ; peu fréquent : réaction d'hypersensibilité. Affections psychiatriques ; fréquent : dépression, nervosité ; peu fréquent : changements dans la libido. Affections du système nerveux ; très fréquent : céphalées ; fréquent : migraines, vertiges ; rare : méningiome*. Affections oculaires ; rare : intolérance aux lentilles de contact*, accentuation de la courbure de la cornée*. Affections cardiaques ; rare : infarctus du myocarde. Affections vasculaires ; peu fréquent : hypertension, maladie périphérique vasculaire, varices, thromboembolie veineuse* ; rare : accident vasculaire cérébral*. Affections gastro-intestinales ; très fréquent : douleurs abdominales ; fréquent : nausées, vomissements, flatulence ; peu fréquent : dyspepsies. Affections hépatobiliaires ; peu fréquent : fonction hépatique anormale, s'accompagnant parfois avec une asthénie ictérique ou un malaise et douleur abdominale, maladie de la vésicule biliaire. Affections de la peau et du tissu sous-cutané ; fréquent : réaction cutanées allergiques (par ex. éruption, urticaire, prurit) ; rare : angio-œdème, erythème noueux*, purpura vasculaire chloasma ou mélasma qui peut persister lorsque la prise du médicament est interrompue*. Affections musculo-squelettiques et systémiques ; très fréquent : mal au dos ; rare : crampes dans les jambes*. Affections des organes de reproduction et du sein ; très fréquent : mastalgie, sensibilité des seins à la palpation ; fréquent : troubles de la menstruation (y inclus spotting postménopausal, métrorragie, ménorragie, oligo-/aménorrhée, règles irrégulières, dysménorrhée), douleurs pelviennes, changement de l'érosion cervicale et du degré de sécrétion cervicale ; peu fréquent ; gonflement des seins, symptômes de type prémenstruel. Troubles généraux et anomalies au site d'administration ; fréquent : conditions asthéniques (asthénie, fatigue et malaise), œdème périphérique. Investigations ; fréquent : augmentation du poids ; peu fréquent : diminution du poids **Risque de cancer du sein** On rapporte un risque jusqu'à 2 fois plus élevé de diagnostic de cancer du sein chez les femmes prenant une thérapie estro-progestative combinée pendant plus de 5 ans. Chez les utilisatrices d'une thérapie a base d'estrogènes seuls, un quelconque risque accru est considérablement plus faible que chez les utilisatrices d'associations estro-progestatives. Le degré de risque dépend de la durée de l'utilisation. Les résultats de l'étude randomisée contrôlée par placebo de la plus grande envergure (étude WHI) et de l'étude épidémiologique de la plus grande envergure (MWS) sont présentés ci-dessous : **Million women study** – estimation du risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation # THS à base d'estrogènes seuls Intervalle d'âge (ans) : 50-65 Cas supplémentaires par 1 000 patientes n'ayant jamais utilisé aucun THS sur une période de 5 ans : 9-12 Risque relatif : 1,2 Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un ths sur une période de 5 ans (IC à 95 %) : 1-2 (0-3) Association oestroprogestative Intervalle d'âge (ans) : 50-65 Cas supplémentaires par 1 000 patientes n'ayant jamais utilisé aucun THS sur une période de 5 ans : 9-12 Risque relatif : 1,7 Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS sur une période de 5 ans (IC à 95 %) : 6 (5-7) #risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant mais augmentera avec la durée de l'utilisation. Remarque : vu que l'incidence du cancer du sein diffère selon le pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein se modifiera proportionnellement également. **Etudes WHI - US** – risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation CEE (estrogènes équins conjugués) seuls Intervalle d'âge (ans) : 50-79 Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans : 21 Risque relatif & IC à 95 % : 0,8 (0,7 – 1,0) Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS sur une période de 5 ans (IC à 95 %) : -4 (-6 – 0) CEE+MPA (acétate de médroxyprogestérone) & progestatif‡ Intervalle d'âge (ans) : 50-79 Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans : 17 Risque relatif & IC à 95 % : 1,2 (1,0 – 1,5) Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS sur une période de 5 ans (IC à 95 %) : +4 (0 – 9) ‡ Lorsqu'on limitait l'analyse aux femmes n'ayant utilisé aucun THS avant l'étude, on n'observait aucun risque accru apparent durant les 5 premières années du traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non utilisatrices. **Risque de cancer de l'endomètre** Femmes ménopausées non hystérectomies. Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 par 1 000 femmes non hystérectomies n'utilisant aucun THS. Chez les femmes non hystérectomies, l'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls est déconseillée car il augmente le risque de cancer de l'endomètre. En fonction de la durée de l'utilisation de l'estrogène seul et de la dose d'estrogène, au cours des études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre variait entre 5 et 55 cas diagnostiques supplémentaires sur 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans. L'ajout d'un progestatif a une thérapie à base d'estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle permet de prévenir ce risque accru. Au cours de l'étude MWS, l'utilisation d'un THS combine (séquentiel ou continu) n'augmentait pas le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8-1,2). Cancer ovarien L'utilisation à long terme d'un THS à base d'estrogènes seuls et d'un THS estro-progestatif combine a été associée à un risque légèrement accru de cancer ovarien. Au cours de l'étude MWS, un THS de 5 ans donnait lieu à 1 cas supplémentaire par 2 500 utilisatrices. **Risque de thrombo-embolie veineuse** Le THS est associe a un risque relatif 1,3 à 3 fois plus élevé de développement d'une thromboembolie veineuse (TEV), c.-a-d. thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La survenue de ces incidents est plus probable durant la première année de l'utilisation du THS. Les résultats des études WHI sont présentés ci-dessous : Études WHI – risque supplémentaire de TEV sur une période de 5 ans d'utilisation Traitement oral à base d'estrogènes seuls Intervalle d'âge (ans) : 50-59 Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans : 7 Risque relatif et IC à 95 % : 1,2 (0,6-2,4) Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS : 1 (-3 – 10) Traitement oral estro-progestatif combiné Intervalle d'âge (ans) : 50-59 Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans : 4 Risque relatif et IC à 95 % : 2,3 (1,2 – 4,3) Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS : 5 (1 - 13) **Risque de maladie coronarienne** Le risque de coronaropathie est légèrement accru chez les utilisatrices d'un THS oestro-progestatif combine après l'âge de 60 ans. **Risque d'accident vasculaire cérébral** L'utilisation d'estrogènes seuls ou d'une association oestroprogestative est associée à un risque relatif jusqu'à 1,5 fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral ischémique. Le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique n'augmente pas pendant l'utilisation d'un THS. Ce risque relatif ne dépend ni de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais vu qu'a la base, ce risque dépend fortement de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral augmentera avec l'âge chez les femmes utilisant un THS. **Etudes WHI combinées** – risque supplémentaires d'accident vasculaire cérébral ischémique sur une période de 5 ans d'utilisation Intervalle d'âge (ans) : 50-59 Incidence Par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans : 8 Risque relatif et IC à 95 % : 1,3 (1,1- 1,6) Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices sur une période de 5 ans : 3 (1-5) **D'autres effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement estroprogestatif** Tumeurs bénignes, malignes et non précisées: Tumeurs estrogeno-dependantes bénignes et malignes, par exemple cancer de l'endomètre, cancer de l'ovaire. Augmentation de la taille de méningiome. Troubles du système immunitaire: Lupus érythémateux disséminé. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hypertriglyceridemie. Troubles du système nerveux: Démence probable, chorée, exacerbation d'une l'épilepsie. Troubles vasculaires: Thromboembolie arterielle. Affections gastro-intestinales : Pancréatite (chez les femmes ayant une hypertriglycéridémie préexistante). Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Erythème multiforme. Affections du rein et des voies urinaires: Incontinence urinaire. Affections des organes de reproduction et du sein: Maladie fibrocystique du sein, érosion cervicale utérine. Affections congénitales, familiales et génétiques: Aggravation d'une porphyrie. Investigations: Augmentation des taux totaux d'hormones thyroïdiennes. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** ABBOTT PRODUCTS SA 3, Avenue Brg. E. Demunter 1090 Bruxelles **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE376074 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 01/2014 Date d'approbation du texte : 02/2014. **DELIVRANCE** Sur prescription

FEM/2014/C2/04-04/7

Abbott
A Promise for Life

Grossesse et antidépresseurs: pas facile d'y voir clair...

Beaucoup de femmes sous antidépresseurs ne savent pas si elles doivent continuer à prendre leur traitement quand elles sont enceintes ou qu'elles doivent allaiter. Il est vrai que les résultats des études scientifiques aboutissent à des résultats contradictoires. Une a conclu à l'absence d'impact sur la croissance de l'enfant, une autre à l'absence de risque accru de décès pour l'enfant, tandis qu'une troisième, suggère une hausse du taux de naissances prématurées.

Luc Ruidant

En juin 2013, une étude britannique a révélé que certains des antidépresseurs les plus prescrits, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, pris pendant les premiers mois de la grossesse, pouvaient multiplier par deux les risques de troubles cardiaques chez le bébé à naître.
Ces mêmes inhibiteurs sont à nouveau mis en cause par des chercheurs américains qui ont interrogé près de 1.000 mères d'enfants âgés de 2 à 5 ans sur l'utilisation de cette classe de médicaments quand elles étaient enceintes. Leur verdict: trois fois plus de cas d'autisme chez les garçons lorsque la mère a suivi un traitement d'antidépresseurs, avec un risque majoré lorsque l'exposition a lieu durant le premier trimestre de la grossesse. (1)
Par contre, des scientifiques australiens, qui ont suivi 368 femmes danoises traitées par antidépresseurs avant de tomber enceintes, ont constaté que 33% d'entre elles ont poursuivi leur traitement au cours de la grossesse et pendant l'allaitement et que ces dernières ont réussi plus facilement à nourrir leur enfant jusqu'à et au-delà des recommandations de six mois. (2)
Leurs données suggèrent également que la quantité de médicament antidépresseur dans le lait maternel est très faible et que les bénéfices de l'allaitement maternel l'emportent sur les risques liés au médicament. ■

Références :
(1) Pediatrics, 14 avril 2014, DOI: 10.1542/peds.2013-3406,
(2) Eurekalert, 10 avril 2014
http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2014/04/09/peds.2013-3406
http://www.eurekalert.org/pub_releases/2014-04/uoa-pta041014.php

La prise d'antidépresseurs pendant la grossesse **accroit le risque de prématurité**

Si deux études récentes ont conclu que la prise d'antidépresseurs par une femme enceinte n'avait pas d'impact sur le risque de décès à la naissance et sur la croissance de l'enfant, par contre une nouvelle recherche suggère que ce type de médicaments peut exposer l'enfant à un risque accru de prématurité.

Luc Ruidant

A l'issue d'une méta-analyse de 41 études publiées sur le sujet entre 1993 et 2012, il apparait que le risque de prématurité est augmenté de 53% avec l'utilisation d'antidépresseurs au cours de la grossesse, et jusqu'à 96% pour une utilisation au cours du troisième trimestre. Par contre, il n'y aurait pas de hausse du risque pour les femmes sous antidépresseurs avant le début de la grossesse et qui arrêtent dans le courant du premier trimestre.

Les auteurs de l'étude établissent donc un lien de corrélation entre la prise d'antidépresseur pendant la grossesse et la prématurité avec des complications qui ne semblent pas être liées à la dépression maternelle mais très probablement aux médicaments

S'ils préconisent des solutions alternatives, comme la psychothérapie, pour les cas de dépression modérée, les scientifiques américains reconnaissent aussi que les antidépresseurs sont parfois le seul moyen pour des femmes en dépression sévère de se soigner. Selon eux, l'effet néfaste de la dépression elle-même sur la santé de la mère et du nourrisson doit également être pris en compte. ■

Référence: PLoS ONE, 26 mars 2014, DOI: 10.1371/journal.pone.0092778)

Le prolactinome **après la ménopause**

L'incidence des adénomes sécrétant de la prolactine reste actuellement mal connue. Après la ménopause, ce type de tumeur est rare et ne s'accompagne généralement pas de symptômes d'hyperprolactinémie, vu l'interruption de la fonction ovarienne. Quelles sont alors ses caractéristiques ?

Dr Michelle Cooreman

En plus de stimuler la lactation après la grossesse, la prolactine possède également des propriétés immunomodulatrices. Les micro-prolactinomes sont généralement diagnostiqués entre 20 et 40 ans; après la ménopause, il sera plutôt question de macro-adénomes invasifs de grande taille (>10 mm) associés à des taux de prolactine élevés, qui répondent relativement bien à un traitement par agonistes de la dopamine. Ce type de tumeur peut également survenir chez les patients masculins.

Atteinte du champ visuel

Dans l'étude rétrospective qui nous intéresse, un groupe de patientes postménopausiques consécutives atteintes de cette tumeur rare de l'hypophyse ont été suivies et prises en charges au sein des services d'endocrinologie spécialisés de trois hôpitaux universitaires israéliens. La population étudiée se composait de 14 femmes âgées en moyenne de 63,6 ± 7,1 ans (54-75 ans), qui s'étaient présentées avec un prolactinome de 25,6 ± 12,4 mm (8-50 mm) en moyenne. Chez 6 des 14 patientes, la tumeur s'accompagnait d'une atteinte significative du champ visuel.

Le taux de prolactine initial s'élevait à 1.783 ng/ml en moyenne (médiane 827 ng/ml).

A propos du traitement

Douze patientes ont reçu un traitement à base de cabergoline, un agoniste de la dopamine, qui a permis de normaliser entièrement ou presque le taux de prolactine chez 11 d'entre elles; la douzième patiente s'est avérée résistante à ce produit. Cinq des six patientes qui présentaient une atteinte du champ visuel l'ont vu s'atténuer ou disparaître complètement. Une seule présentait également une diplopie, qui a elle aussi disparu sous traitement.

À l'IRM, deux macro-prolactinomes de grande taille avaient disparu; tous les autres s'étaient résorbés sous l'effet du traitement, à l'exception de la tumeur résistante à la cabergoline. ■

Référence: Shimon J et al. Women with prolactinomas presented at the postmenopausal period. Endocrine 2014, April 8 (Epub ahead of print)

Spasmolyt®

Rottapharm-Madaus Group
INTEGRAL S.A.

Lu sur Medi Quality www.mediquality.net

Comment les mères aident leurs enfants à **explorer le bien et le mal**

Il n'y a rien comme une mère pour enseigner à ses enfants à reconnaître le bien du mal, montre une nouvelle recherche. En effet, selon une étude menée par Holly Recchia, professeure adjointe au Département des sciences de l'éducation et membre du Centre de recherche en développement humain de l'Université Concordia, beaucoup de mères savent comment parler à leurs enfants pour qu'ils comprennent leurs erreurs sur le plan moral.

Marc Moreau

Cette recherche, dont les résultats ont été publiés dans la revue *Developmental Psychology*, et à laquelle ont également participé Cecilia Wainryb, Stacia Bourne et Monisha Pasupathi de l'Université de l'Utah, portait sur cent couples mères-enfants. Les jeunes – âgés de sept, onze ou seize ans – devaient décrire deux incidents, un lors duquel ils étaient venus en aide à un ami, et un autre où ils avaient fait du mal à un ami. Puis, ils devaient en parler à leur mère.

Lorsqu'elles discutaient avec leur enfant de leur expérience d'aide, les mères axaient leurs propos sur des sentiments de fierté, exprimaient leur enthousiasme envers leur comportement et amenaient l'enfant à réfléchir sur la façon dont cette expérience avait révélé ses traits positifs.

Quand venait le temps de parler à l'enfant de l'incident où il avait mal agi, la conversation était un peu plus délicate. Chaque mère trouvait le moyen de faire reconnaître à son enfant son mauvais comportement tout en lui indiquant que cette expérience ne définissait pas sa nature.

Par exemple, les mères se concentraient sur les bonnes intentions de leur enfant ou notaient sa propension à réparer ses erreurs. «*Ce n'est pas que la mère considérait le comportement en question comme étant acceptable; au contraire,* précise la Pre Recchia. *C'est que tout en reprochant à l'enfant son geste, elle le félicitait d'avoir voulu s'excuser. Elle lui demandait aussi ce qu'il pourrait faire la prochaine fois pour s'assurer de ne pas faire de mal à son ami».*

Evolution du rôle maternel

L'étude montre en outre la manière dont évolue le rôle maternel parallèlement au fil du développement des enfants. Douce éducatrice lorsque ses enfants sont jeunes, elle se mue en confidente impartiale lorsqu'ils deviennent adolescents.

Ainsi, les mères d'enfants plus jeunes guident davantage leurs petits dans la discussion et centrent le propos sur des détails concrets. À l'inverse, celles qui ont des adolescents voient ceux-ci s'approprier davantage la conversation et aborder avec elles des sujets différents.

«*Les adolescents de seize ans n'ont pas besoin autant d'aide pour comprendre les raisons qui les ont poussés à agir d'une certaine façon, ou les conséquences de leur geste, explique la Pre Recchia. Cependant, ils ont tout de même besoin de soutien pour saisir les répercussions à long terme sur la construction de leur identité et certains aspects plus complexes des relations humaines.*»

Une chose est certaine, la discussion joue un rôle très important. De façon plus précise, les résultats donnent à penser que les interventions à propos des comportements nocifs ou aidants ont des effets distincts et complémentaires, amenant l'enfant à une meilleure compréhension de lui-même en tant qu'individu imparfait, mais néanmoins moral, capable de faire le bien comme le mal.

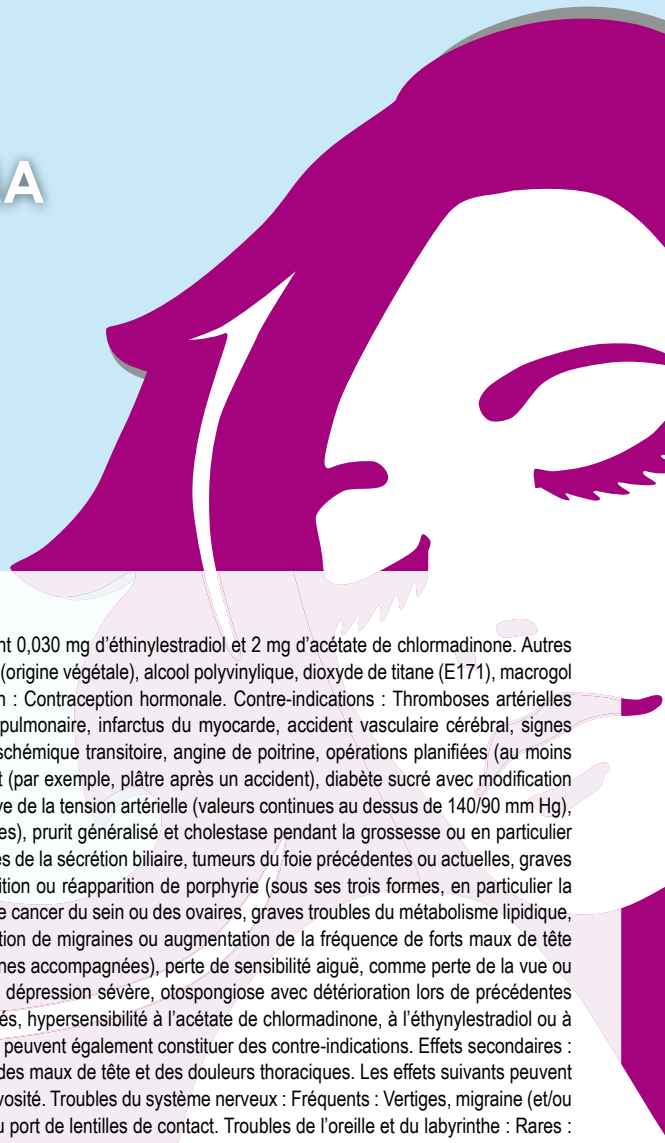
Partenaires de recherche: Cette étude a été financée par le Conseil de recherches en sciences humaines du Canada. ■

Source: Université Concordia de Montréal

Bellissima

La contraception en toute beauté

1 x 21 comprimés 14,81 €
3 x 21 comprimés 26,67 €
6 x 21 comprimés 40,81 €



Pilule contraceptive au CMA

- Haute sécurité contraceptive
- Très bonne stabilité du cycle
- Tolérance remarquable

Comprimés Bellissima® 0,03 mg/2 mg - Sur ordonnance. Composition : Chaque comprimé contient 0,030 mg d'éthinylestradiol et 2 mg d'acétate de chlormadinone. Autres éléments : Lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone K30, stéarate de magnésium (Ph.Eur) (origine végétale), alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc, hydroxyde d'oxyde de fer (III) X H2O, jaune de quinoléine, sel d'aluminium. Indication : Contraception hormonale. Contre-indications : Thromboses artérielles ou veineuses actuelles ou antérieures, par exemple thrombose des veines profondes, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, signes préliminaires de thrombose, thrombophlébite ou symptôme d'embolie, par exemple un accident ischémique transitoire, angine de poitrine, opérations planifiées (au moins quatre semaines avant) et au cours de la période d'immobilisation, par exemple après un accident (par exemple, plâtre après un accident), diabète sucré avec modification vasculaire, diabète sucré déséquilibré, hypertension difficile à maîtriser ou augmentation significative de la tension artérielle (valeurs continues au dessus de 140/90 mm Hg), hépatite, jaunisse, troubles de la fonction hépatique (tant que les valeurs ne seront pas normalisées), prurit généralisé et cholestase pendant la grossesse ou en particulier un traitement précédent par œstrogènes. Syndrome de Dubin-Johnson, syndrome de Rotor, troubles de la sécrétion biliaire, tumeurs du foie précédentes ou actuelles, graves douleurs abdominales, hypertrophie du foie ou symptômes d'hémorragie intra-abdominale, apparition ou réapparition de porphyrie (sous ses trois formes, en particulier la porphyrie acquise), tumeurs malignes d'origine hormonale actuelles ou précédentes, par exemple le cancer du sein ou des ovaires, graves troubles du métabolisme lipidique, pancréatite actuelle ou précédente, si elle est associée à une hypertriglycéridémie sévère, apparition de migraines ou augmentation de la fréquence de forts maux de tête inhabituels, migraine avec antécédents de symptômes neurologiques focaux (qu'on appelle migraines accompagnées), perte de sensibilité aiguë, comme perte de la vue ou déficience auditive, troubles moteurs (en particulier parésie), augmentation des crises d'épilepsie, dépression sévère, otospongiose avec détérioration lors de précédentes grossesses, aménorrhée inexpliquée, hyperplasie de l'endomètre, saignements génitaux inexpliqués, hypersensibilité à l'acétate de chlormadinone, à l'éthynylestradiol ou à l'un des autres ingrédients. Un ou plusieurs facteurs de risque de thrombose veineuse ou artérielle peuvent également constituer des contre-indications. Effets secondaires : La plupart des effets secondaires fréquents (> 20 %) concernent des saignements intermédiaires, des maux de tête et des douleurs thoraciques. Les effets suivants peuvent également être observés : Troubles psychiatriques : Fréquents : Humeur dépressive, irritabilité, nervosité. Troubles du système nerveux : Fréquents : Vertiges, migraine (et/ou détérioration). Troubles oculaires : Fréquents : Troubles visuels. Rares : Conjonctivite, gêne lors du port de lentilles de contact. Troubles de l'oreille et du labyrinthe : Rares : surdité subite, acouphènes. Troubles vasculaires : Rares : Hypertension, hypotension, collapsus circulatoire, varices. Troubles gastro-intestinaux : Très fréquents : Nausées. Fréquents : Vomissements. Peu fréquents : Douleurs abdominales, ballonnements, diarrhée. Affection de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquents : Acné. Peu fréquents : Troubles de la pigmentation, chloasma, alopécie, sécheresse de la peau. Rares : Urticaire, réactions allergiques cutanées, eczéma, érythème, prurit, aggravation de psoriasis, hirsutisme. Très rares : Erythème noueux. Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Peu fréquents : Maux de dos et douleurs musculaires. Troubles du système reproductif et des seins : Très fréquents : Pertes vaginales, dysménorrhée, aménorrhée. Fréquents : Douleurs abdominales basses. Peu fréquents : Galactorrhée, fibroadénome du sein, infection génitale à Candida, kyste ovarien. Rares : Hypertrophie du sein, vaginite, ménorragie, syndrome prémenstruel. Affections générales : Fréquents : Fatigue, lourdeurs dans les jambes, œdème, prise de poids. Peu fréquents : Perte de libido, tendance à la transpiration. Rares : Perte d'appétit. Examens : Fréquents : Augmentation de la tension artérielle. Peu fréquents : Modification des graisses dans le sang, y compris l'hypertriglycéridémie. En outre, en cas d'absorption conjointe de plusieurs contraceptifs oraux les effets secondaires suivants ont été signalés : La prise de contraceptifs oraux combinés est associée à un risque accru de thromboembolie veineuse et artérielle (par exemple la thrombose veineuse, l'embolie pulmonaire, l'accident vasculaire cérébral ou l'infarctus du myocarde). Ce risque peut être accru par des facteurs supplémentaires. Un risque plus élevé pour les voies biliaires est rapporté dans l'utilisation à long terme de COC dans certaines études. La question d'une possible formation de calculs biliaires au cours du traitement par œstrogènes est controversée. Dans de rares cas ont été observées des tumeurs bénignes - et encore plus rarement des tumeurs malignes - du foie sous administration de contraceptifs hormonaux. Dans certains cas isolés, cela a conduit à des hémorragies potentiellement mortelles dans la cavité abdominale. Aggravation des maladies intestinales inflammatoires chroniques (maladie de Crohn, colite ulcéreuse), cancer du col de l'utérus ou du sein. Situation : 05/2010.

Rottapharm-Madaus Group
INTEGRAL S.A.

Jan. 2014

Dr Serge Ginter
Gynécologue

L'expert du mois

Quelle ménopause en 2014 ?

Ce n'est pas la première fois que nous rencontrons le Dr Ginter pour parler santé féminine. Et pour cause: le président de la Société Luxembourgeoise d'Andropause et Ménopause (SLAM) est le chantre du well-aging au sens noble du terme.

En préambule de notre entretien, nous ne pouvions pas ne pas mentionner les recommandations les plus récentes de l'International Menopause Society – que l'on peut retrouver sur le site www.imsociety.org - et qui appellent à 6 points d'actions essentiels en termes de santé publique:
1. Amener les autorités de la santé à revoir ses positions vis-à-vis du traitement hormonal substitutif (THS), au vu des données favorables disponibles notamment pour la femme ménopausée jeune.
2. Développer la formation des professionnels, particulièrement en première ligne, afin d'augmenter l'engagement de chaque praticien dans la prise en charge de la ménopause et la promotion de la santé.
3. Amener les médias à augmenter la prise de conscience des problématiques en relation avec la ménopause, et à mettre en lumière les données les plus récentes disponibles.
4. Encourager l'industrie pharmaceutique à poursuivre les recherches sur le THS et le développement de nouveaux schémas thérapeutiques.
5. Améliorer l'accès à l'information des femmes sur la ménopause, le traitement des symptômes ménopausiques, la promotion de la santé et la prévention. En d'autres termes: impliquer les femmes dans leur qualité de vie et leur santé future.
6. Mettre en place des recherches permettant de différencier l'action des différents schémas de THS, la notion d'effet de classe étant clairement dépassée en la matière.

Bien des choses ont effectivement évolué depuis la publication de l'étude WHI en 2011…

Dr Ginter: *En effet. Ce qui a notamment changé, c'est la systématisation de nos pratiques en matière de traitement hormonal substitutif. En ce sens, l'étude WHI nous a amenés à reconsidérer nos habitudes. Et la réinterprétation systématique des résultats nous a permis de tirer des conclusions intéressantes.*
Ainsi, nous savons aujourd'hui clairement qu'en ce qui concerne la prévention primaire de l'ostéoporose, le THS est le seul traitement ayant fait ses preuves et pouvant être utilisé chez les femmes à risque. Or l'ostéoporose reste le risque largement sous-évalué de la ménopause, en particulier au Luxembourg.

Pourquoi l'ostéoporose est-elle à ce point une préoccupation chez la femme ménopausée ?

Dr Ginter: *On peut citer les grands problèmes de santé publique qui émergent après la ménopause: le risque cardiovasculaire, les démences, le risque oncologique et l'ostéoporose. Or nous devons constater que dans ce quatuor infernal, l'ostéoporose reste le parent pauvre de l'information et de la prise en charge. Il y a autant de décès par complications de l'ostéoporose que par cancer du sein. Certes ces décès surviennent à un âge plus avancé, mais qui en parle ? Et nous ne parlons même pas de la morbidité, car 50% des femmes victimes d'une fracture du col du fémur ne récupéreront jamais une marche normale. Le coût pour la société est donc énorme, et pourtant nous – Luxembourgeois – sommes sous-équipés pour le dépistage de cette maladie.*

Ce sous-équipement en infrastructure de dépistage est-il une question de coût ?

Dr Ginter: *C'est peu probable, car ce coût est nettement moindre que celui d'autres équipements d'imagerie, notamment la tomodensitométrie ou l'IRM. Mais il est dommage que dans notre pays, nous ne nous donnions pas les moyens de mener à bien un dépistage et un traitement efficace de l'ostéoporose. C'est d'autant plus dommageable que notre arsenal thérapeutique s'est élargi, avec notamment l'avènement du dénosumab, molécule particulièrement intéressante comparativement aux effets secondaires tout de même lourds des bisphosphonates.*

Vous évoquez aussi le risque cardiovasculaire après la ménopause. C'est effectivement un message important des recommandations internationales, qui mettent en lumière l'effet bénéfique du THS sur les coronaropathies et la mortalité.

Dr Ginter: *En effet, la réévaluation des données de l'étude de WHI a montré que l'on obtient un effet protecteur au niveau vasculaire à condition que le traitement soit instauré à temps, c'est-à-dire chez les femmes de moins de 60 ans et ménopausées depuis moins de 10 ans. Il est aujourd'hui bien établi que les résultats paradoxaux observés dans l'étude WHI étaient dus à des femmes qui avaient déjà concentré d'importantes lésions vasculaires. Ceci ne fait d'ailleurs que confirmer les enseignements de la Nurses Health Study, étude observationnelle certes mais, qui avait très bien montré que la mortalité et la morbidité cardiovasculaires étaient améliorées par le THS.*

Quid de l'impact du THS sur le risque de démences ?

Dr Ginter: *Nous savons que tout ce qui est favorable sur le plan cardiovasculaire est favorable en termes de prévention des démences. Et tout comme pour la prévention cardiovasculaire, l'élément essentiel est la «fenêtre d'opportunité thérapeutique»: pour prévenir les démences, il est important d'instaurer le traitement suffisamment tôt.*

Tout comme pour le risque oncologique, la sagesse a donc pris le dessus sur l'alarmisme….

Dr Ginter: *Exactement, et on sait aujourd'hui que l'influence sur le risque de cancer du sein est conditionnée par la composante progestative du THS. On pense même aujourd'hui que le risque pourrait être réduit par la composante œstrogénique, vraisemblablement via entre autre une augmentation de l'apoptose cellulaire.*
Mais en matière de risque oncologique, n'oublions pas que le THS a fait la preuve d'une diminution du cancer colorectal, qui reste tout de même le cancer le plus péjoratif en termes de mortalité pour la femme. ■

Et si l'on parlait oncoprévention

En oncologie, on parle largement du dépistage, mais ce qui vous tient à cœur c'est aussi l'oncoprévention.

Dr Ginter: *C'est l'autre parent pauvre de la médecine. Nous savons par exemple que les personnes ayant des taux élevés de vitamine D font moins de cancer digestif, de cancer du sein ou de cancer de la prostate pour l'homme – donc de cancers hormonodépendants. Certes ces observations sont parfois contestées, mais il existe un faisceau d'éléments favorables extraosseux à la vitamine D, y compris dans d'autres domaines comme le risque immunitaire. De même, on sait depuis 2012 aussi qu'une prise régulière de la «bonne vieille» aspirine à faible dose pendant une période moyenne à prolongée permet de réduire le risque de tumeurs solides – encore une fois surtout les tumeurs digestives, le sein et la prostate – et ce aussi bien en prévention primaire que secondaire. Il serait donc à mon avis justifié de tenter d'élaborer avec les cardiologues des recommandations conjointes sur la place de l'aspirine en prévention en fonction des profils de risque individuels.*

Ne sommes-nous pas confrontés à une dichotomisation de la société, entre les patients chez qui l'on ne propose que des approches de dépistage de masse non ciblé, et l'identification des patients à risque chez qui l'oncoprévention serait la plus utile ?

Dr Ginter: *Je pense effectivement que nous avons là énormément de pain sur la planche: à côté des oncologues, qui actuellement ne parlent que peu d'oncoprévention, très peu de professionnels sont conscients de l'impact de molécules aussi courantes que la metformine, les biphosponates, sans parler des SERMs dont on parlera de plus en plus au cours des prochaines années, après les résultats observés avec le raloxifène dans la prévention du cancer du sein dans des groupes ciblés et probablement des inhibiteurs rank ligand comme le denosumab.*
Concernant le programme mammographie il faut certes réévaluer le ciblage des personnes en prenant en compte les faux-positifs avec les 'surdiagnostics' et 'surtraitements' qui en découlent.

En somme, ce qui manque à Luxembourg, n'est-ce pas un centre intégré et dédié à la ménopause, comme le Dr Pornel avait pu le concevoir à Bruxelles ?

Dr Ginter: *C'est dans doute vrai, mais les législations ne nous le permettraient pas. Nous n'avons plus le droit, à Luxembourg, de proposer une mammographie dans un*

cabinet de gynécologie. Contrairement à nos pays voisins nous n'avons pas non plus le droit de disposer d'un appareil DXA dans un cabinet médical. Mais les mentalités évoluent, et aujourd'hui le Collège Médical autorise la collaboration de plusieurs professions de santé, ce qui était impensable il y a quelques années. ■

L'hypoandrogénie oubliée

Un de vos thèmes d'attention est aussi l'hypoandrogénie. Qu'est-ce qui explique à votre avis, que beaucoup de gynécologues semblent avoir moins pris en considération ce trouble pourtant fréquent, au fil des décennies ?

Dr Ginter: *L'hypoandrogénie est souvent occultée, car le phénomène majeur étudié de la ménopause est la perte des œstrogènes. Cependant, les femmes subissent aussi une perte androgénique, dont la dynamique est assez comparable à celle observée chez l'homme. Les femmes, tout comme les hommes, voient leur taux d'androgènes diminuer au cours de l'existence, de manière assez linéaire. On y pensera surtout après ovariectomie chirurgicale, où l'on observe les hypoandrogénies les plus profondes. C'est d'ailleurs l'occasion de rappeler que les ovariectomies systématiques sans une indication correcte devraient être reléguées à l'histoire.*

Quels sont les signes qui doivent faire évoquer l'hypoandrogénie ?

Dr Ginter: *Le signe le plus évocateur est la perte de la libido. Mais le tableau symptomatologique comporte aussi la redistribution des graisses corporelles, parfois l'augmentation de volume mammaire à la ménopause, la fatigue, la perte de plaisir, les bouffées de chaleur rebelles au traitement par œstrogènes, etc.*

C'est pourquoi dans un bilan hormonal chez une femme ménopausée, il convient de ne pas oublier le dosage des androgènes et de la DHEA. ■

Dr Eric Mertens
d'après un entretien avec le Dr Serge Ginter
Gynécologue, Président de la SLAM

Flash Cancun 2014

De retour du Mexique où se tenait le 14e congrès mondial sur la ménopause de l'International Menopause Society, le Dr Ginter propose aux lecteurs de Semper Luxembourg un survol télégraphique des données les plus marquantes. Autant de thèmes sur lesquels nous reviendrons dans nos prochains numéros.

SÉNOLOGIE:

- Les inhibiteurs des ligands RANK pourraient être protecteurs contre les cancers mammaires triple négatifs chez les femmes en préménopause.
- Importance d'analyser les programmes de mammographies actuels et leurs morbidités par surdiagnostics et surtraitements.
- Le récepteur oestrogénique comme médiateur des actions pathologiques du cholestérol dans le cancer du sein.

OSTÉOPOROSE:

- Amélioration des traitements de l'ostéoporose en combinant certaines molécules (ex: tériparatide et dénosumab) ou en les utilisant de façon séquentielle (ex: alendronate après PTH).

THS:

- En combinant certains SERMs comme le bazedoxifène avec les oestrogènes, on attend une probable optimisation des THS.
- Présentation de nouvelles molécules non oestrogéniques comme des extraits de pollen pour le traitement des symptômes ménopausiques.
- Pas d'augmentation du risque vasculaire cérébral sous THS par l'utilisation de régimes oestrogéniques transdermiques faiblement dosés.
- Enorme diminution du THS depuis 10 ans, après publication des résultats WHI, avec une surmortalité conséquente qui pour les seuls USA est évaluée entre 40.000 et 48.000 femmes hystérectomisées décédées après arrêt du THS pour les années 2002-2011 (étude MTEA).
- La discontinuation d'un traitement hormonal substitutif augmente les risques cardio-vasculaires.
- Préférence pour les traitements hormonaux bio-identiques
- La progestérone naturelle dispose d'effets bénéfiques spécifiques qui pourraient justifier son utilisation aussi chez les femmes hystérectomisées.
- Présentation des premiers résultats non publiés des études KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) et ELITE (Early versus Late Intervention Trail with Estradiol).
- Diminution de la mortalité cardio-vasculaire pour les patientes sous THS dans l'étude DOPS (Danish Osteoporose Prevention Study).

MEDROL®

adapté à la cure courte

DOSE : Posologie initiale adaptée en fonction du poids - jusqu'à 48mg/jour [1,2]

DUREE : 10 jours maximum [2,3]

ARRET brutal possible en cure courte [2]

PIC PLASMATIQUE : précoce, atteint en 2 heures [4]

PRISE QUOTIDIENNE : le matin, au cours du repas [5]

MEDR13F0015932-september 2013

Veuillez vous référer à la notice ci-jointe pour les données de sécurité du produit

1. Résumé des caractéristiques du produit Medrol. Belgique. 3 décembre 2007.
2. Defuentes G., Dutasta F., Ficko C. Corticothérapie Générale. Revue du Praticien 2009. 23 (830)
3. Bébéar J-P., Chambrin A. La cure courte. In : La corticothérapie en pratique, Brion N, Guillevin L, Le Parc JM, Masson Paris 1998. p 87-93
4. Résumé des caractéristiques du produit Medrol. France. 2 juillet 2013.
5. Flouvat B, Le Jeunne C. Propriétés pharmacocinétiques. In : La corticothérapie en pratique, Brion N, Guillevin L, Le Parc JM, Masson Paris 1998. p 55-71

Pfizer

essentials
we do more than just copy

1.DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :MEDROL 4 mg Comprimés ;MEDROL PAK 4 mg Comprimés ;MEDROL A 16 mg Comprimés (méthylprednisolone).**2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :**La substance active est la méthylprednisolone.Chaque comprimé de Medrol 4 mg et Medrol PAK 4 mg contient 4 mg de méthylprednisolone.Chaque comprimé de Medrol A16 mg contient 16 mg de méthylprednisolone.Pour la liste des excipients, cfr section 6.1.**3.FORME PHARMACEUTIQUE :**Comprimés à usage oral. **4.1.Indications thérapeutiques :**Les glucocorticoïdes doivent être considérés comme un traitement purement symptomatique, sauf dans certains troubles endocriniens, où ils sont administrés comme traitement de substitution.MEDROL (méthylprednisolone) est indiqué dans les cas suivants: TROUBLES NON ENDOCRINIENS :1.Affections rhumatismales :Comme adjuvant pour une utilisation de courte durée (pour aider le patient pendant un épisode aigu ou une exacerbation) en cas de:Arthrite psoriasique ;Arthrite rhumatoïde, y compris la forme juvénile (dans certains cas, un traitement d'entretien à faible dose peut s'avérer nécessaire) ;Spondylarthrite ankylosante ;Inflammations abarticulaires (bursite aiguë et subaiguë, ténosynovite aiguë aspécifique, épicondylite, par ex.) ;Arthrite aiguë (goutteuse, post-traumatique) ;Synovite en cas d'ostéoarthrite.2.Collagénoses :Au cours d'une exacerbation ou comme traitement d'entretien dans certains cas de: Lupus érythémateux systémique ;Dermatomyosite systémique (polymyosite) ;Pseudopolyarthrite rhizomélique ;Arthrite gigantocellulaire. 3.Affections dermatologiques : Pemphigus ; Dermatite herpétiforme bulleuse ; Erythème multiforme grave (syndrome de Stevens-Johnson) ; Dermatite exfoliative ;Mycosis fongoïde ;Psoriasis grave ;Dermatite séborrhéique grave.4.Etats allergiques ;Contrôle d'états allergiques graves ou invalidants ne réagissant pas à des traitements conventionnels adéquats en cas de: Rhinite allergique saisonnière ou chronique ;Maladie sérique ;Asthme bronchique ;Allergie médicamenteuse ;Dermatite de contact ;Dermatite atopique.5.Affections oculaires :Affections oculaires graves, aiguës et chroniques, de nature allergique et inflammatoire telles que: Ulcère cornéen marginal d'origine allergique ;Herpès zoster ophtalmique ;Inflammation du segment antérieur de l' œil;Uvéite postérieure diffuse et choroïdite ;Ophtalmie sympathique ;Conjonctivite allergique ;Kératite ;Choriorétinite ;Névrite optique ;Iritis et iridocyclite.6.Affections respiratoires :Sarcoïdose pulmonaire symptomatique ;Syndrome de Loeffler ne répondant pas au traitement classique ;Bérylliose ;Tuberculose pulmonaire fulminante ou disséminée, en association avec des tuberculostatiques adéquats;Pneumonie d'aspiration.7.Troubles hématologiques :Purpura thrombocytopénique idiopathique de l'adulte ;Thrombocytopénie secondaire de l'adulte ;Anémie hémolytique acquise (auto-immune) ;Erythroblastopénie ;Anémie hypoplasique congénitale.8.Affections néoplasiques :Pour le traitement palliatif de: Leucémies et lymphomes de l'adulte ;Leucémies aiguës de l'enfant.9.Etats œdémateux :Pour induire une diurèse ou une rémission de la protéinurie en cas de syndrome néphrotique sans urémie, de type idiopathique ou consécutif au lupus érythémateux.10.Troubles gastro-intestinaux :Pour aider le patient à surmonter un épisode critique, en cas de:Colite ulcéreuse ;Maladie de Crohn.11.Système nerveux :Exacerbations aiguës de la sclérose en plaques ;Œdèmes associés à une tumeur cérébrale.12.Affections diverses :Méningite tuberculeuse avec blocage sous-arachnoïdien menaçant ou existant, en association avec un traitement tuberculostatique adéquat ;Trichinose avec complications neurologiques ou myocardiques ;Cardite rhumatismale aiguë.13.Transplantation d'organes.TROUBLES ENDOCRINIENS :Insuffisance corticosurrénalienne primaire ou secondaire (Pour ces indications, l'hydrocortisone ou la cortisone auront la préférence. Dans certains cas, les analogues de synthèse peuvent aussi être administrés à condition de les associer à un minéralocorticoïde. L'addition de minéralocorticoïdes est particulièrement importante chez l'enfant.) ;Hyperplasie surrénalienne congénitale ;Certaines formes graves de la thyroïdite subaiguë de De Quervain ;Hypercalcémie associée au cancer.**4.2.Posologie et mode d'administration :**La posologie initiale de MEDROL comprimés se situe entre 4 mg et 48 mg de méthylprednisolone par jour, en fonction de l'affection traitée. Dans les cas peu sévères, des doses peu élevées suffisent généralement; alors que chez certains patients, des doses initiales plus importantes peuvent être nécessaires. Les situations cliniques dans lesquelles un traitement à doses élevées peut être indiqué sont la sclérose en plaques (200 mg/jour), l'œdème cérébral (200 mg à 1000 mg/jour) et la transplantation d'organes (jusqu'à 7 mg/kg/jour). Si aucune réponse clinique satisfaisante n'est observée dans un délai raisonnable, le traitement au MEDROL doit être interrompu et un autre traitement adéquat doit être instauré. En cas d'interruption d'un traitement de longue durée, il est recommandé de diminuer graduellement les doses plutôt que d'arrêter brutalement le traitement. Lorsqu'une réponse favorable est observée, la dose d'entretien adéquate doit être déterminée en réduisant progressivement et régulièrement la dose initiale jusqu'à atteindre la dose d'entretien minimale efficace. La posologie du médicament doit être surveillée en permanence. Les situations dans lesquelles une adaptation de la posologie peut se révéler nécessaire sont: les modifications de l'état clinique suite à une rémission ou une exacerbation du processus morbide ;la réponse du patient au médicament ;le résultat de l'exposition du patient à des situations de stress n'ayant aucun lien direct avec l'affection traitée.Dans ce dernier cas, il peut être nécessaire d'augmenter les doses de MEDROL pendant un certain temps, en tenant compte de l'état du patient. Il faut ici souligner que les besoins posologiques sont variables et doivent être adaptés sur base de la maladie traitée et de la réponse du patient.Traitement alterné (prise un jour sur deux) :Le traitement alterné est un schéma d'administration des corticostéroïdes au cours duquel le double de la dose quotidienne habituelle est administré en une prise unique un matin sur deux. L'objectif de ce mode de traitement est de procurer au patient nécessitant un traitement prolongé à doses pharmacologiques les effets bénéfiques des corticoïdes tout en minimalisant certains effets indésirables tels que l'inhibition hypophyso-surrénalienne, l'état Cushingoïde, les symptômes de sevrage corticoïde et l'inhibition de la croissance chez l'enfant.**4.3.Contre-indications :**Infections fongiques systémiques ;Hypersensibilité à la méthylprednisolone ou à l'un des excipients.**4.8.Effets indésirables :**Des effets indésirables généraux peuvent être observés. Ils surviennent rarement lors d'un traitement de très courte durée mais doivent néanmoins être détectés soigneusement, un aspect d'ailleurs inhérent à toute corticothérapie et qui n'est donc nullement spécifique à un produit déterminé. Les glucocorticoïdes tels que la méthylprednisolone peuvent avoir les effets indésirables généraux suivants:TROUBLES HYDRIQUES ET ELECTROLYTIQUES :Des doses modérées et élevées d'hydrocortisone ou de cortisone peuvent provoquer des effets minéralocorticoïdes. Ces effets sont moins susceptibles de se produire avec les dérivés de synthèse, sauf à doses élevées. Un régime pauvre en sodium et un apport complémentaire de potassium peuvent s'avérer nécessaires. Tous les corticostéroïdes augmentent l'excrétion de calcium ;Rétention sodée ;Insuffisance cardiaque congestive chez les patients sensibles ; Hypertension ; Rétention aqueuse ;Perte de potassium ; Alcalose hypokaliémique . MUSCULOSQUELETTIQUES :Myopathie stéroïdienne ;Faiblesse musculaire ;L'ostéoporose est un effet indésirable fréquent, mais rarement détecté, inhérent à l'utilisation prolongée de doses élevées de glucocorticoïdes ;Nécrose aseptique ;Fractures vertébrales par tassement ;Fracture pathologique ;Déchirure tendineuse, surtout du tendon d'Achille.GASTRO-INTESTINAUX :Ulcère peptique avec risque de perforation et d'hémorragie ; Hémorragie gastrique ; Pancréatite ;Œsophagite ;Perforation intestinale ;Il peut se produire une augmentation transitoire et modérée des taux de SGOT, des SGPT et des phosphatases alcalines, sans que cela ne donne lieu à des syndromes cliniques. DERMATOLOGIQUES :Cicatrisation ralentie ;Pétéchies et ecchymoses ;Peau fine et fragile.METABOLIQUES :Bilan azoté négatif dû au catabolisme des protéines.NEUROLOGIQUES :Augmentation de la tension intra-crânienne ;Pseudotumor cerebri ;Au cours d'une corticothérapie, des troubles psychiques peuvent survenir; ils vont de l'euphorie, de l'insomnie, de l'humeur instable, des troubles de la personnalité et de la dépression sévère aux phénomènes psychotiques manifestes ; Convulsions ;Vertiges.ENDOCRINIENS :Menstruation irrégulière ;Apparition d'un syndrome de Cushing ;Inhibition de l'axe hypophyso-corticosurrénalien ;Diminution de la tolérance glucidique ;Manifestations de diabète sucré latent ;Augmentation des besoins en insuline ou en hypoglycémiants oraux chez les diabétiques ;Inhibition de la croissance chez l'enfant. REACTIONS ALLERGIQUES : Œdème de Quincke.OPHTALMIQUES : L'utilisation prolongée de corticostéroïdes peut conduire à une cataracte sous-capsulaire postérieure, un glaucome avec lésion possible des nerfs oculaires et peut favoriser l'apparition d'infections oculaires fongiques ou virales secondaires ;Les corticostéroïdes doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant un herpès simplex ophtalmique ou un zona avec manifestations oculaires, en raison d'une possibilité de perforation de la cornée ;Augmentation de la tension intra-oculaire ;Exophtalmie.SYSTEME CARDIOVASCULAIRE :Rupture myocardique consécutive à un infarctus du myocarde ;Une tachycardie peut survenir aux doses élevées.IMMUNITE :Masquage d'infections ;Activation d'infections latentes ;Infections opportunistes ;Réactions d'hypersensibilité (y compris l'anaphylaxie) ;Inhibition possible des tests cutanés. AFFECTIONS RESPIRATOIRES :Hoquet persistant avec des doses élevées de corticostéroïdes. **7.TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :**Pfizer S.A., 17 Boulevard de la Plaine, 1050 Bruxelles, Belgique. **8.NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :**MEDROL 4 mg Comprimés : 241 IS 203 F3;MEDROL PAK 4 mg Comprimés : 241 IS 206 F3;MEDROL A 16 mg Comprimés : 241 IS 204 F3.**9.STATUT LÉGAL DE DELIVRANCE :**Médicament soumis à prescription médicale.**10. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION:**A.Date de première autorisation: MEDROL 4 mg Comprimés : 10/01/1962 ;MEDROL PAK 4 mg Comprimés : 18/04/1973 ;MEDROL A 16 mg Comprimés : 12/10/1983.B.Date de renouvellement de l'autorisation:**11.DATE DE DERNIÈRE MISE A JOUR/ APPROBATION DE LA NOTICE:**A.Date de dernière mise à jour du résumé des caractéristiques du produit: 18 avril 2006 ;B.Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit: 12/2007.

L'Alsace, pays des châteaux forts

Saviez-vous que l'Alsace est l'une des régions d'Europe qui compte le plus de châteaux forts médiévaux ! Leurs silhouettes font partie du paysage depuis des générations et nous replongent dans l'univers mystérieux du Moyen Âge…

Evy Werber

Construits en pierre dès le 12e siècle, ils sont encore nombreux à défier le temps et à réjouir le promeneur. Du nord au sud de la région, on peut en visiter environ 150. Un tiers a été construit sur des hauteurs et on en dénombre aujourd'hui plus de 50 dont une grande partie en ruines. Figures emblématiques de l'histoire médiévale de l'Alsace, ils dominent la plaine, surveillent les vallées, les voies de communication et parfois les abbayes.

La route des châteaux

Une association récemment créée – l'association des châteaux forts d'Alsace – s'est fixé pour objectif de mieux les faire connaître, du plus prestigieux au plus méconnu, via son site internet, *www.chateauxfortsdalsace.com*, et sa page facebook. Elle mentionne également les nombreux programmes d'animations culturelles et touristiques de la plupart d'entre eux.
Pour ceux qui aiment mettre la main à la pâte, n'hésitez pas à contacter l'association Châteaux Forts Vivants: des chantiers de restauration sont proposés au grand public pour la sauvegarde et la valorisation du patrimoine castral du Bas-Rhin. Les châteaux participants sont ceux du Schoeneck, du Grand Gerolseck, du Freudeneck, de Salm, du Kagenfels du Haut-Andlau et du Ramstein.
www.chateaux-forts-vivants.fr

Enfin, cette année, à l'instar de la Route des Vins et de la Route du Fromage, une Route des Châteaux et Cités fortifiées d'Alsace va être créée ! A suivre…

Les incontournables

CHÂTEAU DE LICHTENBERG À LICHTENBERG

Erigé au début du 13e siècle sur une colline qui domine le village, le site intègre des espaces contemporains liés à des activités culturelles. De nombreuses animations sont proposées de mars à novembre.
www.chateaudelichtenberg.com

CHÂTEAU DU HAUT-KOENIGSBOURG À ORSCHWILLER

Dressée à près de 800 m d'altitude sur un éperon rocheux, cette imposante forteresse constitue une excursion incontournable pour plonger dans l'univers du Moyen Âge et pour la vue extraordinaire sur la plaine d'Alsace. Détruit lors de la guerre de Trente Ans,

le château est restauré début 1900 par l'empereur d'Allemagne Guillaume II, dans l'esprit du château de la fin du 15e siècle, avec son mobilier, sa salle d'armes, son donjon, son jardin médiéval…

Il est ouvert toute l'année et accessible en navette pendant la saison touristique depuis la gare de Sélestat (avec arrêts à la Montagne des Singes, Volerie des Aigles, Kintzheim centre et Cigoland).
http://www.haut-koenigsbourg.fr/fr/

CHÂTEAU DE LA PETITE PIERRE À LA PETITE PIERRE

Ce château médiéval est intégré dans une forteresse reconstruite par Vauban et abrite la Maison du Parc naturel régional des Vosges du Nord. Extérieurs et remparts accessibles toute l'année. L'exposition permanente «L'Aventure des Vosges du Nord» présente l'histoire du château et les objectifs de classement du secteur en espace protégé, dans la Maison du Parc, intérieur du château.
www.ot-paysdelapetitepierre.com

CHÂTEAU DE LORENTZEN À LORENTZEN

On peut accéder à la cour de ce château privé et à ses dépendances (moulin et grange). Celles-ci abritent la Grange aux Paysages avec accueil, exposition Secrets de Paysages, départs de balades et de jeux (géocaching…).
www.grangeauxpaysages.fr

CHÂTEAU DU FLECKENSTEIN À LEMBACH

Erigé au 12e siècle, le château domine les forêts des Vosges du Nord et est un haut-lieu du Moyen Âge en Alsace. De nombreuses animations sont proposées toute l'année.
www.fleckenstein.fr

Outre les châteaux forts, les maisons fortes, enceintes villageoises, églises, fermes et cimetières fortifiés se dressaient par centaines. Des balades permettent de découvrir en famille les remparts et les vestiges de nombreux lieux tels que Wissembourg, La Petite Pierre, Saverne, Obernai, Dambach la Ville et Châtenois, Haguenau, Boersch ou encore Rosheim. ■
www.tourisme-alsace.com

L'aventure **insolite** en famille

Chaque mois, on vous propose des idées de séjours originaux. Cette fois encore, on compte bien vous séduire avec un camping 5 étoiles, une rando itinérante avec un âne, ou des lodges safaris où vivre la grande aventure sans partir bien loin.

> La Rolls du camping

Rendez-vous cet été au village camping Brasilia dressé sur la plage de Canet, en France. C'est une institution: Brasilia figure parmi le top 5 des campings français établi par le guide Michelin et il est le seul de la Méditerranée à bénéficier de 5 tentes rouges; même plébiscite en Allemagne et en Hollande qui le font figurer parmi les Best campings 2014. Créé en 1964, Brasilia fête ses 50 ans. Fort de ses 2.800 places, il loue depuis avril jusque début octobre des espaces mais aussi des mobil homes et des bungalows. C'est ce qu'on appelle le glamping: le camping… glamour !

Prix d'une semaine en juin: 273 € (espace de 80 m² pour 2 personnes); 490 € (bungalow de 30 m² avec 2 chambres). Infos: www.brasilia.fr

> Randonnée familiale

C'est une magnifique région située dans le Parc Naturel régional Normandie Maine et le département de la Sarthe. Site naturel vallonné et classé, les Alpes Mancelles restent méconnues. De leur origine lointaine - elles faisaient partie du massif armoricain -, elles ont perdu l'altitude (le plus haut «sommet» culmine à 417 m !) mais

conservé la variété des paysages, les gorges étroites et les forêts.

Le projet ? Partir avec toute la famille et votre âne du Cotentin pour un séjour nature de 3 jours et 2 nuits. La première nuit se passera dans une roulotte aménagée dans le «domaine de l'âne», et la deuxième en pleine campagne dans une caravane. Entre ces deux hébergements, vous randonnerez à votre guise dans les méandres de la Sarthe et de ses affluents, accompagnés de votre âne.

Prix d'une randonnée itinérante de 3 jours: 240 € pour 2 adultes; enfants jusqu'à 14 ans. Le forfait comprend 1 âne avec le matériel pour 4 personnes, 1 nuit en roulotte et 1 nuit en caravane en camping ou en pleine nature. Infos: www.lesdomainesdelane.fr/randonnees

> La faune de Madagascar

Inaugurés l'an dernier au zoo sarthois de La Flèche, à 50 km du Mans, en France, les premiers Safari Lodges ne désemplissent pas ! Après 24 heures vécues à côté des loups, des tigres ou des ours blancs observés à travers une baie vitrée, les familles repartent sous le charme. Face à ce succès, le zoo de La Flèche a ouvert trois nouveaux lodges recréant l'univers malgache: l'occasion de découvrir depuis Mangora, Madagasy ou Tan, la faune de Madagascar: les makis cattas, les makis varis, les flamants roses et nos amies les tortues étoilées.

Prix pour 24 heures avec accès au zoo, nuit, dîner préparé par un chef réputé de la région (Camille Constantin) et petit déjeuner: de 109 à 125 €/personne (56 à 69 € par enfant). Infos: www.safari-lodge.fr/choix-univers/aventure-africaine/ ■

On sort

Wiltz, culturellement vôtre !

Le Lac des Cygnes

C'est chaque été un événement incontournable: le Festival de Wiltz, 62e du nom, déroule plusieurs rendez-vous immanquables dont Le Lac des Cygnes, Don Quixote, Tosca, La Traviata… De quoi remplir avec allégresse votre agenda culture !

Don Quixote

Tosca

Une œuvre psychanalytique

Le prince Siegfried refuse la réalité du mariage que lui imposent son précepteur et sa mère. Pour échapper au destin qu'on lui prépare, un amour idéalisé naît dans sa tête avec l'interdit qu'il représente: le cygne blanc est la femme intouchable, le noir en est le miroir inversé. Ce qu'on aime ? La vision psychanalytique et introspective du Lac des Cygnes tant dans le traitement du récit que dans le développement des personnages.

Le Lac des Cygnes, vendredi 27 juin à 20h45 en plein air, Moscow City Ballet, sur une musique de Tchaïkovski.

Une comédie héroïque

Inspiré du roman de Cervantès, le ballet mêle intrigue amoureuse et odyssée. Au cours de la fête finale qui célèbre le dénouement heureux pour les jeunes amoureux, Quiterie et Basile dansent le célèbre «pas de deux» de Don Quixote, plein de virtuosité. Vivement revoir la bataille contre les moulins à vent !

Don Quixote, samedi 28 juin à 20h45 en plein air, Moscow City Ballet, sur une musique de Léon Minskus.

Une tragédie humaine

Cet opéra de Puccini est sans aucun doute l'un des plus aimés du public car il représente le résumé des émotions humaines les plus profondes: amour, jalousie, trahison, luxure, vie, mort. Le tout dans une ambiance tragique qui va crescendo et qui culmine avec la mort de Tosca.

Tosca, vendredi 4 juillet à 20h45 en plein air, direction musicale Nicola Giuliani.

Un drame romantique intimiste

Un jeune homme de bonne famille tombe amoureux d'une courtisane. Sincèrement amoureuse, la galante abandonne son métier. Cependant, le père de l'amant, au nom de la respectabilité bourgeoise, obtient d'elle qu'elle rompe avec son fils… La Traviata de Giuseppe Verdi s'est heurtée, lors de sa création, à l'incompréhension du public, dérouté par un drame intimiste privé de la distance héroïque traditionnelle. Depuis, La Traviata est l'un des opéras les plus joués dans le monde ! ■

La Traviata, samedi 5 juillet à 20h45 en plein air, direction musicale Nicola Giuliani.

62e Festival de Wiltz, du 27 juin au 27 juillet, réservations: 95 81 45, festival.wiltz@internet.lu

Lumière, moteur… **chaos !**

Sinistre, jubilatoire et palpitant: avec Dexter fait son cinéma, Jeff Lindsay fait preuve une nouvelle fois de la macabre originalité qui a fait son succès et en profite pour égratigner au passage l'industrie hollywoodienne.

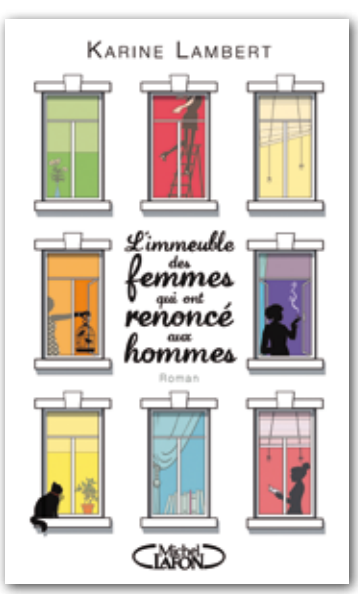
Evy Werber

La méga-star Robert Chase est connue pour sa capacité à s'identifier totalement à ses personnages. Pour préparer le tournage d'une nouvelle série policière, Chase et les autres comédiens font un stage en immersion au département de police de Miami. Afin de saisir toutes les nuances de son rôle, Chase doit jouer les doublures d'un certain Dexter Morgan, analyste de traces de sang et amateur de *doughnuts*… Mais l'étude tourne vite à l'obsession, et Chase se met en tête d'observer les moindres gestes de son modèle, à toute heure du jour ou de la nuit. Ce qui pose un léger problème: le passe-temps préféré de Dexter, traquer et massacrer sauvagement les pires tueurs, est un secret qui ne supporte ni l'exposition aux spotlights ni la fascination d'une vedette hollywoodienne. S'il veut éviter la chaise électrique, il doit à tout prix rester dans l'ombre…

Après avoir été musicien et comédien, Jeff Lindsay se consacre désormais à l'écriture. Son antihéros, Dexter Morgan, est devenu une figure culte du petit écran et de la culture populaire. *Dexter fait son cinéma* est son 7e best-seller international. ■

De la difficulté **d'aimer**

Karine Lambert, photographe à l'affût des minuscules instants essentiels que peut révéler un cliché, s'est prise au jeu de l'écriture. D'une façon ou d'une autre, avec des images ou des phrases, elle raconte ce qui la touche: L'immeuble des femmes qui ont renoncé aux hommes est son 1er roman.



Les hommes sont omniprésents dans cet immeuble de femmes… dans leurs nostalgies, leurs blessures, leurs colères et leurs désirs enfouis. Cinq femmes d'âges et d'univers différents unies par un point commun fort: elles ne veulent plus entendre parler d'amour et ont inventé une autre manière de vivre… Jusqu'au jour où une nouvelle locataire vient bouleverser leur quotidien. Juliette est séduite par leur complicité, leur courage et leurs grains de folie. Mais elle, elle, n'a pas du tout renoncé ! Et elle le clame haut et fort. Va-t-elle faire vaciller les belles certitudes de ses voisines ?

Ce roman vif et tendre oscille entre humour et gravité pour nous parler de la difficulté d'aimer, des choix existentiels, des fêlures des êtres humains et de leur soif de bonheur. On s'y sent bien. ■

AVANTAGES Semper LUXEMBOURG

GAGNEZ

> 5 exemplaires du livre Dexter fait son cinéma, de Jeff Lindsay.

> 5 exemplaires du livre L'immeuble des femmes qui ont renoncé aux hommes, de Karine Lambert.

Merci aux éditions Michel Lafon.

Pour participer, envoyer un email à avantages@dsb.lu

(Seuls les gagnants, tirés au sort, seront personnellement avertis.)

MAI

Vendredi 23/05 de 9h à 11h

Workshop «Infection & Immunity»

Lieu: Mc Clintock Room - Bam 84 Val Fleuri - Luxembourg
Orateur(s): Pr F. Barré-Sinoussi
Thème(s): HIV/AIDS 30 years later, which challenges remain?» or "How to end HIV/AIDS?"
Langue: Anglais
Info: florence.henry@crp-sante.lu - www.crp-sante.lu

Lundi 26/05 à 19h

Conférences du Centre Hospitalier Kirchberg

Lieu: Auditoire de l'Hôpital Kircherg
Thème(s): Chirurgie de la cataracte
Orateur(s): Dr C. Gantenbein
Info: Valérie Duguet - 2468 – 2030
La conférence sera suivie d'un buffet dînatoire

Mardi 27/05 à 19h

Conférences Groupe Ortholux HKB

Lieu: Amphithéâtre de l'H. Kirchberg
Thème(s): La prothèse de hanche difficile
Orateur(s): Dr Pit Putzeys
Organisation: Service de Chirurgie Orthopédique Traumatologique et Reconstructrice de l'Appareil Locomoteur
Info: Dr Pit Putzeys 2468 – 4300
La conférence sera suivie d'un buffet dînatoire.

Medi Quality
www.mediquality.net
Nouveau: l'agenda Semper sur www.mediquality.lu

Samedi 31/05 de 9h à 12h

Stroke Symposium

Lieu: CHL Luxembourg, 4, rue Ernest Barblé - L-1210 Luxembourg
Organisation: D. Droste, Dr. R. Metz
Info: www.neurologie.lu

Samedi 31/05 de 9h à 12h30

Update Schlaganfall 2014

Lieu: Amphithéâtre, CHL, 4, rue Ernest Barblé, 1210 Luxembourg
Info: chl@chl.lu - 4411-11
Inscription: www.chl.lu/update-schlaganfall-2014

JUIN

Lundi 16/06 à 19h

Conférences du Centre Hospitalier Kirchberg

Lieu: Auditoire de l'Hôpital Kircherg
Thème(s): Nouveaux traitements pour les anévrismes de l'aorte: MFM et NELLIX
Orateur(s): Dr G. Schütz
Info: Valérie Duguet - 2468 – 2030
La conférence sera suivie d'un buffet dînatoire

Jeudi 19/06 de 17h à 18h30

Lecture series «Infection & Immunity»

Lieu: Amphithéâtre du CHL
Orateur(s): Pr A. Owen
Thème(s): Opportunities and challenges in development of solid drug nanoparticles for HIV treatment and prevention
Langue: Anglais
Info: florence.henry@crp-sante.lu - www.crp-sante.lu

Vendredi 20/06 de 9h à 11h

Workshop «Infection & Immunity»

Lieu: Mc Clintock Room - Bam 84 Val Fleuri - Luxembourg
Orateur(s): Pr A. Owen
Thème(s): Opportunities and challenges in development of solid drug nanoparticles for HIV treatment and prevention
Langue: Anglais
Info: florence.henry@crp-sante.lu - www.crp-sante.lu

Mercredi 25/06 de 17h à 18h30

Colloque médico-sportif d'Eich

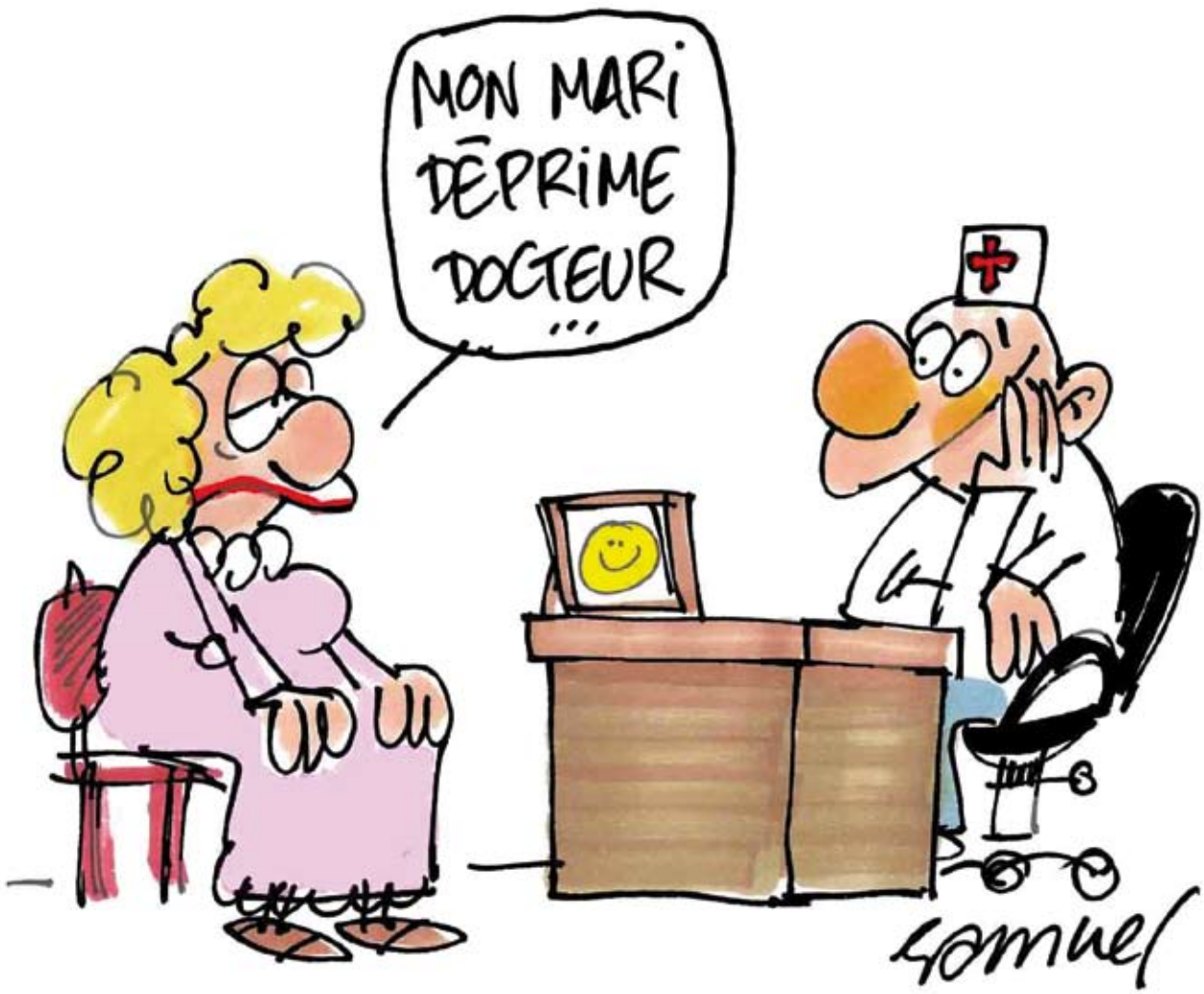
Lieu: Salle de Conférence, Centre Médical de la Fondation Norbert Metz (5e étage), 76 rue d'Eich, L-1460 Luxembourg
Orateur(s): Dr Sabine Lippacher
Thème(s): Patello-femoral Instability in Children
Organisateur: Académie luxembourgeoise de Médecine, de Kinésithérapie et des Sciences du Sport
Info: med.sport@chl.lu

Mercredi 25/06 à 19h

Conférences Groupe Ortholux HKB

Lieu: Amphithéâtre de l'Hôpital Kirchberg
Thème(s): Reconstruction du genou par métal poreux réhabilitable
Orateur(s): Dr Paul Devaquet
Organisation: Service de Chirurgie Orthopédique Traumatologique et Reconstructrice de l'Appareil Locomoteur
Info: Dr Pit Putzeys 2468 – 4300
La conférence sera suivie d'un buffet dînatoire.

LA MÉNOPAUSE TOUCHE PLUS DE MONDE QU'ON NE LE PENSE



PENELOPEPROPERTIES

www.penelope.lu

Luxembourg-Belair - rue Auguste Liesch

8 maisons unifamiliales haut de gamme

(+352) 621 270 470 ou info@penelope.lu

- **4 à 5 chambres à coucher**
- **Terrains de 2,1 - 3,75 ares.**
- **Finitions de qualité**
- **Nombreuses possibilités de personnalisation**
- **Classe énergétique B**
- **Disponibilité 2e semestre 2015**

Luxembourg-Belair - rue Général Omar N. Bradley

4 maisons unifamiliales haut de gamme

(+352) 621 270 470 ou info@penelope.lu

- **4 chambres à coucher**
- **Terrains de 2.80 - 4.75 ares**
- **Finitions de qualité**
- **Nombreuses possibilités de personnalisation**
- **Classe énergétique B**
- **Disponibilité 2e semestre 2015**

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique **« Effets indésirables »** pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DENOMINATION DU MEDICAMENT**: Xarelto 10 mg comprimés pelliculés ; Xarelto 15 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 20 mg comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**: Chaque comprimé pelliculé contient*: Xarelto 10 mg :* 10 mg de rivaroxaban et 26,51 mg de lactose (sous forme monohydratée). *Xarelto 15 mg :* 15 mg de rivaroxaban et 24,13 mg de lactose (sous forme monohydratée). *Xarelto 20 mg :* 20 mg de rivaroxaban et 21,76 mg de lactose (sous forme monohydratée). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE**: comprimé pelliculé (comprimé). *Xarelto 10 mg:* comprimé rond, rouge clair, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm), marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle. *Xarelto 15 mg:* comprimé rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle. *Xarelto 20 mg:* comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle. **DONNEES CLINIQUES: Indications thérapeutiques**: *Xarelto 10 mg:* prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). *Xarelto 15 et 20 mg*: prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires(EP) et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 du RCP pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable). **Posologie et mode d'administration**: *Posologie Xarelto 10 mg :* la dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain. *Posologie Xarelto 15 et 20 mg*: *Prévention des AVC et des embolies systémiques:* la dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. *Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP:* la dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP. Posologie jours 1-21: 2 prises par jour de 15 mg (dose quotidienne maximale 30 mg); posologie jour 22 et suivants: 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg)). La durée du traitement doit être définie au cas par cas après évaluation du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) doit se baser sur la présence de facteurs de risque transitoires (par ex. : chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risques permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1-21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé de 20 mg par jour (Jour 22 et suivants), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. *Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto: Xarelto 10 mg* : Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du Rapport International Normalisé (INR) seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. *Xarelto 15 mg et 20 mg* : chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques : Le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que le Rapport International Normalisé (l'INR) est ≤ 3,0. Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récidives: Le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est ≤ 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. *Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK): Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg:* il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR. En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2,0. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto. *Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto: Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg:* chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, le traitement par Xarelto doit être débuté 0 à 2 heures avant l'heure prévue pour l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.). *Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux: Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg:* la première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise. *Populations particulières: Insuffisance rénale: Xarelto 10 mg:* Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min). *Xarelto 15 mg et 20 mg:* Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes: - Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour. - Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour. Une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récidive sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). *Insuffisance hépatique: Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg:* l'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C. *Personnes âgées, poids et sexe: Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg:* aucun ajustement posologique. *Population pédiatrique: Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg:* la sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans. *Mode d'administration:* voie orale. *Xarelto 10 mg:* Xarelto peut être pris au cours ou en dehors des repas. . Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. Le comprimé de Xarelto écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. *Xarelto 15 mg et 20 mg:* Les comprimés doivent être pris au cours des repas Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments. Le comprimé de Xarelto écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique après vérification du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une alimentation entérale. **Contre-indications**: *Xarelto 10 - 15 mg et 20 mg:* hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Saignement évolutif cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, , dabigatran, etexilate, apixaban etc) sauf en cas de relais par Xarelto ou inversement (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel. Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C. Grossesse et allaitement. **Effets indésirables:** *Xarelto 10 mg – 15 mg – 20 mg : Résumé du profil de sécurité:* la tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans onze études de phase III incluant 32625 patients exposés au rivaroxaban (Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban). *Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou* (6097 patients)*:* dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale du traitement 39 jours). *Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients présentant une affection médicale aigüe* (3997 patients) : dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours). *Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention des récidives* (4556 patients): dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1–21), 20 mg (jour 22 et suivants) (durée maximale du traitement 21 mois). *Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire* (7750 patients): dose quotidienne maximale 20 mg (durée maximale du traitement 41 mois). *Prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA* (10225 patients) : dose quotidienne maximale 5 mg ou 10 mg respectivement co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine (durée maximale du traitement 31 mois). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (voir « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents (≥ 4 %) ont été l'épistaxis (5,9 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (4,2 %). Au total, des évènements indésirables survenus au cours du traitement ont été rapportés chez environ 67% des patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban. Des évènements indésirables considérés comme étant liés au traitement par les investigateurs ont été rapportés chez environ 22% des patients. Parmi les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou et chez des patients hospitalisés pour une affection médicale aigüe, traités par 10 mg de Xarelto, des saignements sont survenus respectivement chez environ 6,8 % et 12,6% des patients et une anémie chez environ 5,9 % et 2,1% des patients respectivement. Parmi les patients traités pour une TVP ou une EP par deux prises par jour de 15 mg de Xarelto puis 20 mg en une seule prise par jour, et chez les patients traités en prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP par 20 mg en une seule prise par jour, des saignements sont survenus chez environ 27,8 % des patients et une anémie chez environ 2,2% des patients. Parmi les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, des saignements, tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années, et des anémies à un taux de 2,5 pour 100 patient-années. Parmi les patients traités en prévention des événements athérothrombotiques après un syndrome coronarien aigu (SCA), des saignements de tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années. Des anémies ont été rapportées avec un taux de 1,4 pour 100 patients-années. Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent ≥ 1/100, <1/10; peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100; rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000; très rare < 1/10000 ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. *Affections hématologiques et du système lymphatique:* anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant) (fréquent); thrombocytémie (dont élévation de la numération plaquettaire)[A] (peu fréquent). *Affections du système immunitaire:* réaction allergique, dermatite allergique (peu fréquent). *Affections du système nerveux:* Sensations vertigineuses, céphalées (fréquent); hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope (peu fréquent). *Affections oculaires:* hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent). *Affections cardiaques:* tachycardie (peu fréquent). *Affections vasculaires:* hypotension, hématomes (fréquent). *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:* epistaxis; hémoptysie (fréquent). *Affections gastro-intestinales:* Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation[A], diarrhée, vomissements[A] (fréquent); sécheresse buccale (peu fréquent). *Affections hépatobiliaires:* anomalie de la fonction hépatique (peu fréquent); ictère (rare). *Affections de la peau et du tissu sous-cutané:* prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée, (fréquent); urticaire (peu fréquent). *Affections musculo-squelettiques et systémiques:* douleur des extrémités[A] (fréquent); hémarthrose (peu fréquent); hémorragie musculaire (rare); syndrome de compression des loges secondaire à un saignement (fréquence indéterminée). *Affections du rein et des voies urinaires:* hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie[B]); insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)[A] (fréquent); insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion (fréquence indéterminée). *Troubles généraux et anomalies au site d'administration:* fièvre[A], œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent); sensation d'inconfort (dont malaise) (peu fréquent), œdème localisé[A] (rare). *Investigations:* élévation des transaminases (fréquent); élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines[A], élévation de la LDH[A], de la lipase[A], de l'amylase[A], des γ-GT[A] (peu fréquent); élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT) (rare). *Lésions, intoxications et complications liées aux procédures:* hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion; plaie suintante[A] (fréquent), pseudoanévrisme vasculaire[C] (rare). A : effets observés dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récidives. C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée). *Description de certains effets indésirables*: en raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et le niveau de gravité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie. Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par ex. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase. Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anti-coagulant. *Observations post-commercialisation :* Des cas d'angioedème et d'œdème allergique ont été signalés depuis la commercialisation dans une chronologie compatible avec l'utilisation de Xarelto. La fréquence de ces effets indésirables signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation ne peut être estimée. Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents (≥ 1/1 000, < 1/100). *Déclaration des effets indésirables suspectés :* La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/ 40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Luxembourg :** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny – Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmaciemedicament/index.html **DELIVRANCE**: sur ordonnance médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**: Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Allemagne. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**: Xarelto 10 mg: EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022; Xarelto 15 mg: EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023; Xarelto 20 mg: EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**: Date de première autorisation : 30 septembre 2008 ; Date de dernier renouvellement : 22 Mai 2013. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**: 11/2013. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu L.BE.02.2014.1672

1. Patel M et al, NJEM 2011;365(10):883-891 2. Eriksson BI et al., Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement; J bone Joint Surg (BR) 2009;91-B:636-44
3. EINSTEIN investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. NJEM 2010;Vol 363,Nr 26;2499-2510 4. RCP Xarelto®

8002 44 23
questions@xarelto.be

1er anti-Xa direct par voie orale

Xarelto®
rivaroxaban

BAYER

La force de la simplicité[1,2,3]

Prévention des AVC et des embolies systémiques*

1x par jour

Prévention des AVC et des embolies systémiques[4]

Prévention des événements thromboemboliques en cas de chirurgie orthopédique[4]

Traitement des TVP et prévention des récidives sous forme de TVP et EP après une TVP aiguë[4]

Traitement des EP et prévention des récidives sous forme de TVP et EP après une EP aiguë[4]

*chez les patients adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire[4]

Pradaxa®

dabigatran etexilate

BIBE 12 12 567

Boehringer Ingelheim